

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Vorstand: Prof. Dr. med. Klaus Betke

Abteilung für antimikrobielle Therapie

Leiter: Prof. Dr. med. Walter Marget

Ist *Candida albicans* ein pathogener Keim?

Klinische und experimentelle Studien zur Frage der Pathogenität von
Candida albicans

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Schwab

aus

Athen

1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr. Walter Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.3.1972

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung

1.1 Bedeutung der Psychoanalyse

1.2 Zielsetzung des Buches

2. Grundlagen

2.1 Allgemeines

2.1.1 Entwicklungstheorien

2.1.2 Psychoanalyse

2.1.2.1 Entwicklung der psychoanalytischen Psychotherapie

2.2 Meinen lieben Eltern

2.2.1.1 Kindliche Entwicklung

2.2.1.2 Entwicklungsrisiken

2.2.1.2.1 Entwicklungsrisiko: Enuresis

2.2.1.2.2 Entwicklungsrisiko: Enkopresis

2.2.1.2.3 Beziehung zu beherrschten Personen
von bzw. gegenüber durch andere
personelle beherrschte Personen

2.2.1.2.4 Entwicklungsrisiko: Enkopresis

2.2.1.3 Entwicklung der psychoanalytischen Psychotherapie

2.2.1.4 Eltern

2.2.1.4.1 Eltern

2.2.1.4.2 Entwicklungsrisiken

2.2.1.4.2.1 Entwicklungsrisiko: Enuresis

2.2.1.4.2.2 Entwicklungsrisiko: Enkopresis

2.2.1.4.3 Beziehung zu beherrschten Personen

2.2.1.4.4 Entwicklungsrisiken und -symptome

2.2.1.5 Familie im Leben

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

- 1.1 Definition der Pathogenität
- 1.2 Ziel der vorliegenden Arbeit

2. Untersuchungen

2.1 Klinischer Teil

2.1.1 Untersuchungsmethoden

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Candidurie ohne sichere klinische Symptomatik

2.1.2.2 Pyelonephritiden

2.1.2.2.1 Klinische Symptomatik

2.1.2.2.2 Disponierende Faktoren

2.1.2.2.2.1 Disposition durch Grundleiden

2.1.2.2.2.2 Disposition durch vorhergehende Therapie

2.1.2.2.2.3 Beziehung zu bakteriellen Infektionen bzw. Disposition durch vorhergehende bakterielle Infektion

2.1.2.2.3 Therapiemaßnahmen und -ergebnisse

2.1.2.3 Candidämie ohne sichere klinische Symptome

2.1.2.4 Sepsis

2.1.2.4.1 Klinik

2.1.2.4.2 Disponierende Faktoren

2.1.2.4.2.1 Disposition durch Grundleiden

2.1.2.4.2.2 Disposition durch vorhergehende Therapie

2.1.2.4.3 Beziehung zu bakteriellen Infektionen

2.1.2.4.4 Therapiemaßnahmen und -ergebnisse

2.1.2.5 Candida im Liquor

2.2 Eigene Untersuchungen

2.2.1 Materialien und Methode

2.2.1.1 Zubereitung des Mischantigens

2.2.1.2 Antigen-Aufbereitung durch Phenol-Wasser-Gemisch in der Wärme

2.2.1.3 Herstellung von Kontroll-Antiserum (Standard-Methode)

2.2.1.4 Indirekte Hämagglutination

2.2.2 Ergebnisse

3. Diskussion

3.1 Candida als Krankheitserreger

3.1.1 Nachweis am unphysiologischen Standort

3.1.2 Systemerkrankung

3.1.2.1 Klinische Symptome

3.1.2.1.1 Pyelonephritis

3.1.2.1.2 Sepsis

- Allgemeine Entzündungssymptome
- Organmanifestationen -

3.1.2.2 Pathologisch-Anatomischer Befund

3.1.3 Nachweis spezifischer Antikörper

3.2 Voraussetzungen für die Pathogenität von Candida

3.2.1 Grundleiden

3.2.2 Disposition durch vorhergehende Therapie

3.3 Therapie

4. Schlußbemerkung

5. Zusammenfassung

1. Einleitung

In der heutigen Medizin hat man immer häufiger mit Infektionen zu tun, die von Keimen verursacht werden, die im allgemeinen als harmlos angesehen werden (10). Sie erscheinen als Komplikationen von Krankheiten, die die Abwehr des Organismus gegen eindringende Erreger herabsetzen, oder als Nebenwirkung von Medikamenten oder anderen therapeutischen Maßnahmen und werden nicht selten zur Todesursache bei chronischen, kräftezehrenden Erkrankungen. So wurden in den letzten 10 - 15 Jahren immer mehr schwere, vielfach tödliche Systeminfektionen durch Sproßpilze der Candida-Gruppe beschrieben (11, 45, 50, 8, 37, 27, 26). Von 1950 bis 1959 konnte eine 15fache Vermehrung solcher Infektionen beobachtet werden (22).

Zwar waren diese schweren klinischen Manifestationen des Candida-Befalls seit langem bekannt, (50, 19, 24, 27), aber man hielt sie für sehr selten und betrachtete ein Eindringen der Pilze in die Gewebe nicht als echten Parasitismus, sondern als ein "Epiphänomen" (9). Im allgemeinen gelten sie als harmlose Commensalen, die nur im Zusammenhang mit dem Mund- oder Vaginal-Soor Beachtung fanden (27, 43).

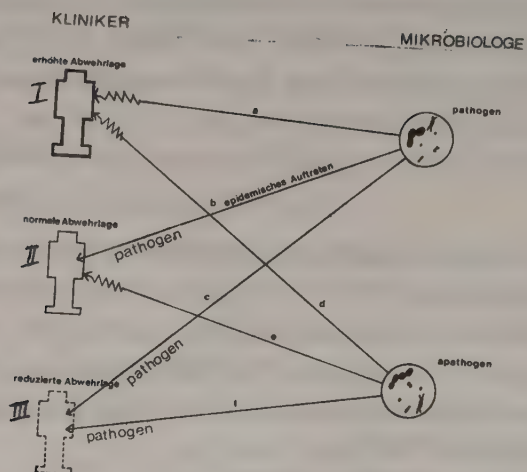
Diese Tatsache, daß nämlich offenbar Keime, die als Commensalen bekannt sind, sich unter bestimmten Voraussetzungen in gefährliche Parasiten verwandeln können, erfordert es, den Begriff der Pathogenität in diesem Lichte neu zu überdenken.

1.1 Definition der Pathogenität

Die generell gültige Definition der Pathogenität lautet: "Die Pathogenität bedeutet die konstante Eigenschaft einer Keimart, in einem bestimmten Wirt Krankheitserscheinungen verursachen zu können" (35).

Wenn man aber im konkreten Fall beurteilen will, ob ein Mikroorganismus als pathogen zu bewerten ist, treten gerade bei solchen im allgemeinen harmlosen Erregern wie Candida große Schwierigkeiten auf, da das

Abb. 1



Erkranken als Folge des Befalls mit dem Mikroorganismus von sehr vielen Faktoren sowohl von Seiten des Mikroorganismus als auch im besonderen von Seiten des Wirts abhängt. Die Frage nach der Pathogenität ist also im wesentlichen ein ökologisches Problem und betrifft die Form des Zusammenlebens des Makroorganismus mit der Vielzahl der auf ihn zukommenden, ihn umgebenden und auf ihm wohnenden Mikroorganismen. Dabei stellt die Krankheit nur eine der möglichen Formen dar, und zwar die seltenere. DUBOS (10) drückt die Situation sehr treffend mit einem Vergleich aus dem Kriegswesen aus:

"Zusammenfassend kann man über das Verhältnis zwischen Gast und Makroorganismus sagen, daß in manchen Augenblicken ein Zustand von relativ friedlichem Zusammenleben oder Commensalismus besteht, in anderen ein unsicherer Waffenstillstand, der gewöhnlich durchbrochen wird, und im Falle von hochpathogenen Keimarten ist der gewöhnliche Zustand der des offenen Krieges".

Somit muß man bei der Beurteilung der Pathogenität eines Keimes neben der Prüfung seiner virulenten Eigenschaften mindestens ebenso sehr die Abwehrfaktoren des Makroorganismus in Betracht ziehen, ja, man kann soweit gehen, daß man die Pathogenität, also letztlich die Erkrankung, als alleinige Funktion des Makroorganismus ansieht, da genau genommen jeder Mikroorganismus, ja, jeder Fremdkörper, bei geeigneter Ausgangssituation des Makroorganismus eine Läsion hervorrufen kann. Abb. 1 veranschaulicht das Verhältnis von "pathogenen" sowie von "apathogenen" Keimen zu mehr oder weniger abwehrfähigen Makroorganismen. Die drei schematisch abgebildeten Männchen veranschaulichen drei der möglichen Ausgangssituationen des Makroorganismus, und zwar stellt Männchen I einen außergewöhnlich widerstandsfähigen, Männchen II einen durchschnittlichen und Männchen III einen in seiner Abwehr besonders geschwächten dar. In Wirklichkeit sind die Übergänge fließend. Als pathogen werden allgemein Mikroorganismen bezeichnet, die epidemisch auftreten können, die also bei der Mehrzahl der gesunden Menschen, wenn sie mit

ihnen in Berührung kommen, zur Erkrankung führen (Pfeil b). Diese Organismen schädigen selbstverständlich auch besonders geschwächte Wirte (Pfeil c); sie können jedoch manchen besonders widerstandsfähigen keinen Schaden zufügen. (Pfeil a).

So ist es z.B. bekannt, daß in südlichen Gegenden bei Typhusepidemien ein großer Teil der Bevölkerung von der Erkrankung verschont bleibt. Analog kann man als apathogen die Keime bezeichnen, die bei natürlichem Infektionsmodus einem gesunden Menschen nicht schaden können (Pfeil e). Sie schädigen natürlich auch besonders widerstandsfähige Personen nicht (Pfeil d), wenn aber eine besondere Abwehrschwäche vorliegt, führen selbst solche apathogenen Erreger zur Erkrankung (Pfeil f). Diese werden öfter als "fakultativ pathogen" bezeichnet. Der Begriff ist aber sehr fragwürdig, da nach Obigem jeder pathogene Erreger eigentlich fakultativ pathogen ist und nach der hier vertretenen Definition ein "fakultativ pathogener" Keim apathogen ist.

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Übergänge der Abwehrlage des Makroorganismus fließend sind, daß somit der Begriff "pathogen" kein exakt abgrenzbarer Begriff ist.

Die Abwehr des Makroorganismus beruht auf verschiedenen Resistenzfaktoren. Hierzu gehören einmal viele nicht direkt auf den Keim bezogene physiologische Gegebenheiten, wie z.B. die mechanische Undurchdringbarkeit der Hautoberfläche, die chemische Zusammensetzung des den Keim umgebenden Gewebes, die physiologische Bakterienflora und vieles andere mehr. Ferner zählen hierzu die Immunmechanismen, also die Phagocytose sowie die Wirksamkeit spezifischer und unspezifischer humoraler und sessiler Antikörper. Die Auseinandersetzung zwischen Mikro- und Makroorganismus wird zudem von anderen Umständen beeinflusst, z.B. von Hormonen, Stoffwechsel-, Blut- oder Infektionskrankheiten, Strahleneinwirkungen, Medikamenten und überhaupt dem Ernährungs- und Kräftezustand des Makroorganismus (10).

Solche Keime, die nur unter besonderen Voraussetzungen eine Krankheit verursachen können, sind die Sproßpilze der Candida-Gruppe.

H.I. WINNER (49), der sich in seiner Arbeit "The transition from commensalism to parasitism" mit dieser Problematik speziell bei Candida auseinandergesetzt hat, schuf folgende Zusammenstellung der dafür in Frage kommenden Faktoren:

Faktoren	Wirksamkeit
Vorher bestehende Erkrankung	+
Trauma	+
zirkulierende Candida-Antikörper	?
Hypogammaglobulinämie	+
"Lethal factor" (Louria u. Brayton)	+
Plasma-Coagulase	Ø
Körperstelle (Organ)	+
Chemisches Milieu (z.B. Glukosegehalt d. Gewebe)	+
Polynukleäre Phagocytose	+
Histiocytäre Phagocytose	+
Antibiotica	+
Temperatur	Ø
Zusammensetzung der Lokalfloora	Ø
Fehlen der Lokalfloora	+
Immunsuppressive Therapie	+

1.2 Ziel der vorliegenden Arbeit

Die an Häufigkeit und Schwere so sehr zunehmenden Candida-Erkrankungen der letzten Zeit erfordern es, auf Grund der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen sowie der heutigen therapeutischen Möglichkeiten die pathogenetische Bedeutung der Candida-Pilze eingehender zu untersuchen. Als Ausgangssituation (im obigen Sinne) der befallenen Personen lag dabei die Situation der in der Universitäts-Kinderklinik München behandelten Kinder zugrunde. Dieses Krankengut wurde zur Beurtei-

lung der Pathogenität von Candida nach folgenden Kriterien ausgewertet:

a) unphysiologischer Standort der Keime, b) Systeminfektion (im englisch gebräuchlichen Sinne), c) Anstieg zirkulierender Antikörper. Ferner wurden die das Angehen der Infektion begünstigenden Faktoren sowie die therapeutischen Ergebnisse untersucht.

2. Untersuchungen

2.1 Klinischer Teil

2.1.1 Untersuchungsmethoden

Zunächst wurden alle mikrobiellen Untersuchungsbefunde, die von Dezember 1968 bis einschließlich Februar 1971 im bakteriologischen Laboratorium der Universitäts-Kinderklinik München ermittelt werden konnten, auf Candida-positive Ergebnisse durchgesehen. Diese stammen aus der Routine-Diagnostik von stationären oder ambulanten kranken Kindern, die zumeist über eine mehr oder weniger lange Zeit antibiotisch vorbehandelt waren und bei denen nur in einigen Fällen der Verdacht auf eine Candida-Erkrankung ausgesprochen war.

Es werden routinemäßig folgende Untersuchungen durchgeführt: Abstriche aus Mundhöhle, Haut, Wunden, Pusteln oder Abszessen und von Sputum und Stuhl sowie Liquor und Urin werden durch Kultur auf Blut- und Endo-Agar auf vorhandene Krankheitserreger untersucht. Beim Urin wird zusätzlich eine Keimzählung vorgenommen. Von Blutproben werden sechs Röhrchen beimpft, von denen je zwei Serumbouillon, halbsteifen Agar bzw. Leberbouillon enthalten, und 10 Tage bebrütet. Die gewachsenen Keime werden dann durch Kultur auf Blut- und Endo-Agar identifiziert.

Da die Sproßpilze der Candidagruppe sowohl auf Blut- wie auf Endo-Agar wachsen, kann ihre Anwesenheit in Rein- oder Mischpopulation oder ihr Fehlen in jedem Falle eindeutig festgestellt werden. Dennoch werden bei ausdrücklichem Verdacht auf eine Candida-Erkrankung zusätzlich Kulturen auf Sabouraud-Maltose-Agar angelegt, der für das Wachstum von Candida besonders geeignet ist. Die einzelnen Stämme werden nicht weiter differenziert. Es dürfte sich aber meistens um *C. albicans* handeln (24). Beim Nachweis in Liquor oder Blut sowie in signifikanter Zahl im Urin (s. später) wurden die Krankengeschichten eingesehen und zum Teil genauer analysiert.

Tabelle 1

Candida-Vorkommen in der Universität-Kinderklinik
München von Dezember 1968 bis Februar 1971

	<u>Fälle</u>	<u>Prozent</u>
1) Urin	83	25.1
2) Rachenabstriche, Sputum, Mundabstriche	74	22.4
3) Stuhl	75	22.7
4) Wunde, Pustel, Hautab- striche	36	10.9
5) Blut	17	5.1
6) Abstriche aus der Genital- schleimhaut	6	1.8
7) Liquor	3	0.9
8) Sonstiges	25	7.5
9) Nicht angegeben	7	2.1
10) Abszeßhöhle	5	1.5
Summe	331	100.0

Tabelle 2

Gruppierung der Candida-positiven Urinbefunde

<u>Gruppe 1</u>	54 Fälle
Keimzahl $< 10\,000/\text{ml}$ oder $< 100\,000/\text{ml}$, wenn bakterielle Erreger vorhanden sind	$> 10\,000/\text{ml}$

<u>Gruppe 2</u>	10 bzw. 5 Fälle
Keimzahl $> 10\,000/\text{ml}$ aber $< 100\,000/\text{ml}$ oder Blasenpunktat (400/ml)	Reinkultur

<u>Gruppe 3</u>	22 bzw. 19 Fälle
Keimzahl $> 100\,000/\text{ml}$	Reinkultur oder Mischinfektion

5 Kinder wurden sowohl in Gruppe 2 wie in Gruppe 3 mitgezählt, weil bei ihnen zu verschiedenen Zeiten Candida in Konzentrationen über und unter $100\,000/\text{ml}$ auftrat.

Tabelle 3

Klinische Parameter beim Vorkommen von Candida im Urin

(Sepsisfälle ausgeschlossen)

Kind Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Keimzahl /ml Urin	Leukozyturie > 50/µl	Albuminurie > 1 mH + oder > 30 mg/100 ml	Erythrozyturie > 5/µl	Leukozytose*	Stäbkerne > 5%	Temperatur > 38,5°	Mischinfektion	unentscheidbar	Befunde unvollst.	keine Symptome
1.	B.Ch. m	FG		Bl. 400	+	+	ø	ø	ø	ø				
2.	S.S. w	6 Mon.	40000	ø	ø	ø	ø	ø	ø	39				
"			>10 ⁵	+	+	ø	ø	ø	ø	ø				
3.	P.R. m	6 Mon.	>10 ⁵									+		
"			>10 ⁵										+	
"			>10 ⁵	+	ø	ø	+			39				
"			>10 ⁵	+	+	+	?	?	?					
4.	W.H. m	4 J.	>10 ⁵	+	ø	?	+			38,5				
5.	B.A. w	10 Mon.	>10 ⁵	+	ø	ø	?	?	ø					
			>10 ⁵	+	+	ø	ø	ø	ø					
			87000	+	+	ø	ø	ø	ø					
6.	W.Th w	18 Mon.	>10 ⁵	+	+	ø				38,5				
7.	G.V. m	2 J.	84000	+	+	+	ø	+		39				
"			>10 ⁵	+	+	+				38,5				
8.	M.P. w	3 J.	>10 ⁵	?	?	?						+		
"			>10 ⁵	+	ø	ø	+			39				
			>10 ⁵	+	ø	+			ø					
9.	G.V. w	3 1/2 J.	34000	+	+	?			ø					
			>10 ⁵									+		
10.	F.Ch. w	4 J.	>10 ⁵	+	?	?	+	+		40				

(Fortsetzung Tab. 3)

Kind Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Keimzahl / ml Urin	Leukozyturie $> 50/\mu l$	Albuminurie > 1 ml + oder > 30 mg/100 ml	Erythrozyturie $> 5/\mu l$	Leukozytose*	Stabkernige $> 5\%$	Temperatur $> 38,5^{\circ}C$	Mischinfektion	unentscheidbar	Befunde unvollst.	keine Symptome
11.	M.F. m		4 1/2 J.	$> 10^5$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	39,5				
"				$> 10^5$	+	$\emptyset$	+			$\emptyset$				
				$> 10^5$										+
				$> 10^5$	+	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	$\emptyset$				
12.	R.O. m		3 J.	$> 10^5$										+
13.	S.W. m		7 J.	27000										+
"				$> 10^5$										+
14.	M.R. m		7 J.	$> 10^5$										+
15.	S.S. w		8 J.	$> 10^5$										+
16.	S.K. m		1 Mon.	$> 10^5$										+
17.	K.N. w		10 Mon.	$> 10^5$										+
18.	W.A. m		2 J.	44000										+
19.	L.P. m		5 J.	$> 10^5$										+
20.	G.A. m		5 J.	$> 10^5$										+
21.	G.G. w		8 J.	61000										+
22.	R.E. m		12 J.	50000										+
23.	S.M. m		13 J.	$> 10^5$										+
24.	H.Ch. w		9 J.	68000	?	?	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$			+	
25.	O.W. m		8 J.	$> 10^5$									+	
26.	D.W. m		6 J.	$> 10^5$									+	
27.	B.St. m		6 J.	$> 10^5$									+	

*Als pathologische Grenzwerte für die Zahl der Leukocyten im Blut waren die im Lehrbuch der Kinderheilkunde von KELLER-WISKOTT (20) angegebenen Normalwerte maßgebend.

2.1.2. Ergebnisse

Auf Grund dieser Untersuchungen konnten 331 mal Candida-Pilze in der aus Tabelle 1 ersichtlichen Verteilung isoliert werden. Aus noch zu diskutierenden Gründen wurde nur der Nachweis im Blut, Liquor und entsprechend bakteriellen Infektionen in signifikanter Zahl im Urin als pathognomonisch angesehen und für die Beurteilung der pathogenetischen Bedeutung als einer genaueren Untersuchung wert betrachtet.

2.1.2.1 Candidurie ohne sichere klinische Symptomatik

Hierbei wurde bezüglich der Signifikanz des Vorkommens von Candida im Urin eine Abgrenzung nach der Keimzahl in drei Gruppen vorgenommen, die aus Tabelle 2 ersichtlich ist. Zu Gruppe 3 werden alle die Fälle gezählt, in denen Candida allein oder zusammen mit bakteriellen Erregern in einer Konzentration von mehr als 10^5 Keimen je ml auftrat, weil nach Kass (18) für bakterielle Erreger bei dieser Keimkonzentration eine nachträgliche Kontamination des Urins ausgeschlossen werden kann und es sich praktisch immer um eine echte Infektion handle. Um die Gültigkeit dieser Grenze für Candida zu prüfen, wurden auch geringere Konzentrationen bis zur Grenze von 10^4 /ml berücksichtigt, sofern es sich um eine Monokultur handelte (Gruppe 2). Bei Gruppe 2 und 3 wurde nur Mittelstrahlurin bzw. durch suprapubische Blasenpunktion gewonnener Harn berücksichtigt; zu Gruppe 2 wurde auch ein Fall gezählt, bei dem im Blasenpunktat 400 Keime /ml gefunden wurden. Die in Gruppe 1 angeführten Fälle wurden als nicht pathognomonisch angesehen und nicht näher untersucht.

Für das Vorliegen einer echten Harnwegsinfektion wurden folgende entzündlichen Symptome als Kriterien gefordert: Po-

sitiver Urinbefund (Leukocyturie, Albuminurie, Erythrocyturie), entzündliche Blutbildveränderungen (Leukocytose, Linksverschiebung) und Fieber. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse. Die Fragezeichen in Tab. 3 sollen demonstrieren, wann vorhandene pathologische Befunde nicht eindeutig der Candida-Infektion zuzuordnen waren.

Bei 8 Kindern ("Befunde unvollständig") konnte über die Pathogenität keine Aussage gemacht werden, da nicht genügend Parameter untersucht worden waren, wohl meist wegen des guten Allgemeinzustandes dieser Kinder. 4 davon (17, 19, 21 und 23) wurden nämlich kurz nach dem Candida-Nachweis gesund nach Hause entlassen, und spätere ambulante Kontrollen waren negativ.

Bei Kind 16 konnte kein sauberer Urin gewonnen werden, da die Operationsnarbe einer Blasenektomie entzündet und auf Soor verdächtig war. Deshalb wurde der Candidurie keine Bedeutung beigemessen. Ebenso wenig bedeutsam war sie bei Kind 25, 26 und 27 sowie beim Recidiv von Kind 9 und der Erstinfektion und dem ersten Recidiv bei Kind 3, da Candida nicht als Monokultur gewonnen war, sondern zugleich ein bakterieller Erreger in einer Konzentration $> 10^4$ /ml vorlag ("Mischinfektion"). Eine Entscheidung war bei Kind 24 und 8 nicht möglich ("unentscheidbar"), weil der Erregernachweis nicht genau zum Zeitpunkt der Erhebung der klinischen Symptome vorgenommen worden war und infolgedessen diese Symptome sowohl der Candida als auch dem nachfolgenden bakteriellen Erreger zugeschrieben werden konnten. (Siehe Abb. 2 und 3). Alle bisher besprochenen Fälle mußten als unbrauchbar für die Entscheidung der Fragestellung ausgeschieden werden.

Fünfmal (Kind 11 - drittes Recidiv -, 12, 13, 14 und 15) war mit der Candidurie keine klinische Symptomatik korreliert, so daß eine Ausscheidung durch die Nieren ohne Infektion angenommen

Tabelle 4

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 3

(Erstinfektionen + Rezidive)

Gruppe II	Zahl insgesamt	eindeutige Symptome	unent- scheidbar	Befunde unvollst.	fraglich Misch- infektion	keine Symptome
Keimzahl						
> 10 000	10	5	1	3		1
< 100 000						
Gruppe III						
Keimzahl						
> 100 000	31	14	2	5	6	5
II und III						
	41	19	3	8	6	6

Abb. 2: Kind 8 M.P. w. 3 J.

Bakterielle Erreger:	KZ/ml Urin	☒ $>10^5$ Pseudomonas	☒ 700 Pseudomonas	☒ $>10^5$ Kiebsiellen
Candida:	KZ/ml Urin		☒ $>10^5$ Candida	
Leukozyturie:	$> 50/\mu\text{l}$	☒	☒	☒
Albuminurie:	$> 30\text{mg}\%$	☐	☐	☐
Erythrocyturie:	$> 5/\mu\text{l}$ Urin	☒	☒	☒
Leukozytose:	$> 8000/\text{ml}$	☒		☒
Stabkernige:	$> 5\%$			☐
Temperatur:	$> 38^\circ$			

1 12 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36

werden muß. Hingegen war 19 mal (Erstinfektionen und Rezidive) eine klinische Korrelation zu beobachten. Tabelle 4 faßt die bisher erhobenen Ergebnisse zusammen.

2.1.2.2. Pyelonephritiden

Im Folgenden werden nur noch die Kinder besprochen, bei denen eine Candida-Infektion klinisch gesichert war, also eine Pyelonephritis diagnostiziert werden konnte. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, handelte es sich um 11 Kinder. Bei dreien zeigte sich ein Rezidiv, bei zweien 3 Rezidive und bei zweien 2 Rezidive. Die obere Hälfte der Tabelle 3 (Kind 1-11) umfaßt somit 24 Einzelfälle (Erstbefall + Rezidive), von denen allerdings 5 als nicht sicher auszuschneiden wären. Der Einfachheit halber werden diese dennoch von nun an mitgezählt.

2.1.2.2.1. Klinische Symptomatik

Bei der Beurteilung im einzelnen mußte zuweilen der ursächliche Zusammenhang der Symptome mit dem Candida-Befall als fraglich hingestellt werden. Zweimal (Kind 5 - Erstbefall - und Kind 3 - viertes Rezidiv -) könnten das Fieber und die entzündlichen Blutbildveränderungen einer gleichzeitigen bestehenden Pneumonie, bei zwei weiteren Kindern (Kind 4 und 9) die Erythrocyturie einer kurz vorhergegangenen Nierenoperation zugeschrieben werden. Bei Kind 10 könnte die Erythrocyturie und Albuminurie durch das Grundleiden, nämlich eine sehr schwere Verbrennung, hervorgerufen worden sein.

Nach Ausschluß der besprochenen fraglichen Befunde führt eine Synoptik der sicher mit der Candidurie korrelierten Symptome zu folgendem Ergebnis (Tab. 5):

Tabelle 5

a) Auftreten nach Häufigkeit geordnet:

Leukocyturie	17 mal
Albuminurie	9 "
Fieber	9 "
Erythrocyturie	7 "
Leukocytose	5 "
Stabkernige	2 "

b) Gemeinsames Auftreten:

Nur positiver Urinbefund	9 mal
Positiver Urinbefund, entzündliche Blutbildveränderungen und Fieber	5 "
Positiver Urinbefund und Fieber	2 "
Nur Fieber	2 "
Positiver Urinbefund mit ent- zündlichen Blutbildveränderungen	1 "

c) Analyse der Urinbefunde:

Leukocyturie	17 mal
Albuminurie	9 "
Erythrocyturie	6 "
Leukocyturie allein	5 "
Leukocyturie mit Albuminurie	6 "

d) Zahl der Symptome pro Fall:

2 Symptome	7 mal
3 "	6 "
1 "	3 "

Fortsetzung Tab. 5

4 Symptome	2 mal
5 "	1 "
6 "	0 "

Andere Kombinationen werden nicht aufgeführt, weil sie sehr selten auftraten.

Bezieht man die klinischen Beobachtungen nicht einzeln auf Erstbefall und Rezidive, sondern auf die Kinder, so fällt auf, daß alle eine Pyurie und mit Ausnahme von dreien Fieber über 38,5° aufwiesen. Eines der drei war ein Frühgeborenes.

2.1.2.2.2. Disponierende Faktoren

Notwendige Voraussetzung für das Zustandekommen einer Candidiasis sind, wie in der Einleitung ausgeführt wurde, resistenzmindernde disponierende Faktoren. Solche lagen auch bei allen untersuchten Kindern tatsächlich vor. Auffallend ist eine statistische Bevorzugung der Altersstufen unter 4 Jahren, besonders des ersten Lebensjahres.

2.1.2.2.2.1 Disposition durch Grundleiden

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, waren alle Kinder durch ein schweres Primärleiden beim Auftreten der Candida-Infektion vorgeschädigt. Sie hatten meist eine angeborene Mißbildung, eine oder mehrere große Operationen, sie waren alle über längere Zeit krank und bettlägerig und in stationärer Behandlung.

Zu Kind 2: Am zweiten Tag nach Geburt, Operation einer lumbalen Meningomyelocele. Am 14. Lebenstag wegen eines Hydrocephalus internus Einlegen eines Spitz-Holter-Ventils.

Tabelle 6
Disposition durch Grundleiden

Kind Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Grundleiden	Krankheitsdauer vor Beginn der Cand.-Inf.	Art der Erkrankung	Dauer d. Candidainf. einschl. Rezidive	Komplikationen des Grundleidens
1. B.Ch.	m.	FG		Frühgeboren	6 Tg.	Bakt. Pyelonephritis	56 Tg. ?	Durchfälle, schlechtes Gedeihen
2. S.S.	w.	6Mo		neurogene Harnwegs- u. Blasenobstruktion	42 Tg.	Bakt. Pyelonephritis	30 Tg. 38 Tg.	bakterielle Ventilsepsis
3. P.R.	m.	10Mo		Nierenmißbildung Harnwegsanomalie 30P*	11 Tg.	Pyelonephritis	10 Tg. 75 Tg.	leichte Dystrophie
4. W.H.	m.	4 J.		obstr. Harnwegsanomalie m. Steinbildung 10P	32 Tg.	Nierenstein, rez. Pyelonephritis	25 Tg. 43 Tg.	
5. B.A.	w.	6Mo		neurogene Harnwegsobstruktion 20P	10 Tg.	Pneumonie	0 Tg. 92 Tg.	rez. Pneumonien und Dystrophie
6. W.Th.	w.	11/2J.		Blasenlähmung	33 Tg.	Contusio spinalis	32 Tg. 15 Tg.	
7. G.U.	m.	2 J.		Blasenlähmung 10P*	8Mo	chron. bakt. Pyelonephritis	10 Tg. 33 Tg.	
8. M.P.	w.	3 J.		obstr. Harnwegsanomalie 20P	6Mo	Pyonephrose bds.	63 Tg. 66 Tg.	
9. G.U.	w.	3 1/2J.		obstr. Harnwegsanomalie 10P*	3 Tg.	Nephrostomie li.	21 Tg. 75 Tg.	grippaler Infekt
10. F.Ch.	w.	4 J.		schwere Verbrennung	11 Tg.	Verbrennung und Pyelonephritis	11 Tg. 22 Tg.	Schock
11. M.F.	m.	4 1/2J.		obstr. Harnwegsanomalie 40P**	--	Kein Arztbrief	6 Tg. 70 Tg.	Mumps

Anmerkung: Bei Kind 1 fand keine bakteriologische Kontrolle des Urins mehr statt, so daß nicht hervorgeht, ob und wann Candida aus dem Urin verschwand

*Postoperative Auftreten von Candida im Urin

**zweimaliges postoperatives Auftreten von Candida im Urin

Schlaffe Lähmung beider Beine, Blasenlähmung.- Blasenostium-Fehlanlage rechts, mit Megaureter und Hydronephrose rechts, Sphincter externus-Hypertrophie.- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 3: Ureterabgangs-Stenose mit erheblicher Hydronephrose, deswegen zunächst Anlagen einer Nierenfistel, später operative Entfernung der Stenose.-- Bei Freilegung der linken Niere Feststellung einer primär dysplastischen Niere; Histologischer Befund: chronische Pyelonephritis. Chronische rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 4: Ureterabgangs-Stenose, die im 3. Lebensjahr zur Steinbildung führte. Wegen rezidivierender Pyelonephritiden und einer ausgeprägten Hydronephrose operative Entfernung des Steines und plastische Korrektur der Stenose. Postoperative narbige Struktur des Ureterabgangs mit Ausbildung einer Nierenfistel.

Zu Kind 5: Seit Geburt Muskel-Hypotonie (Werdnig-Hoffmann), Blasenlähmung -- beiderseits Ureterostium-Stenose mit vesicoureteralem Reflux, beiderseits Megaureter und Hydronephrose. -- Mit 9 Monaten Ureterneueinpflanzung links, mit 1 Jahr Neueinpflanzung rechts. -- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 6: Zustand nach Operation eines offenen ductus Botalli. -- Contusio spinalis mit Querschnittssyndrom, Blasenlähmung. -- Chronische rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 7: Am 2. Tag nach Geburt Operation einer lumbalen Meningomyelocele. Nach 7 Wochen wegen Hydrocephalus internus Anlegen eines Spitz-Holter-Ventils, Blasenlähmung, Sphincter externus-Hypertrophie, Hydronephrose links. -- Operative Herstellung einer Ileumblase. -- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis.

Tabelle 7

Disposition durch vorhergehende Therapie

Kind Nr.	Name	Geschl.	Dauer der antibio- tischen Therapie	letztes Präparat
1.	B.Ch.	m.	6 Tage	Ampicillin
2.	S.S.	w.	mind. 30 Tage	Carbenicillin, Polymyxin
3.	P.R.	m.	34 Tage	Gentamycin Tetracyclin Polymyxin
"			60 Tage	Gentamycin Polymyxin
"			80 Tage	Gentamycin Carbenicillin Polymyxin
"			126 Tage	Gentamycin
4.	W.H.	m.	21 Tage	Sulfometaxol mit Trimetopsin komb.
5.	B.A.	w.	0 Tage	kein Medikament
"			*mind. 4 Tage	Ampicillin
"			12 Tage	Gentamycin Propicillin
6.	W.Th.	w.	33 Tage	Nitrofurantoin
7.	G.U.	m.	30 Tage	Gentamycin
8.	M.P.	w.	8 Tage	Carbenicillin
"			7 Tage	Nitrofurantoin
"			41 Tage	Gentamycin
9.	G.U.	w.	20 Tage	Carbenicillin Gentamycin
10.	F.Chr.	w.	11 Tage	Carbenicillin Cortison Gentamycin

Fortsetzung Tab. 7

Kind Nr.	Name	Geschl.	Dauer der antibiotischen Therapie	letztes Präparat
11.	M.F.	m.	mindest. 6 Tage	Gentamycin Carbenicillin
"			15 Tage	Gentamycin Carbenicillin
"			28 Tage	Gentamycin Tetracyclin
"			50 Tage	Nitrofurantoin Propicillin Chloramphenicol

Als Dauer der antibiotischen Therapie wurde der Zeitraum angesehen, in dem durchgehend mit Unterbrechungen von höchstens 3 Tagen die Antibiotica gegeben wurden.

*Dauer unbekannt, da Arztbrief fehlt.

Zu Kind 8: Ureterostium-Fehlanlage beiderseits mit Hydroureter und Hydronephrose. Rechts vesicouretraler Reflux 5. Grades.-- Zunächst operatives Anlegen einer Refluxplastik links und eines Nephrostomas rechts. Später Ureter-Neueinpflanzung rechts. -- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 9: Stauung beider Nieren, links mehr als rechts. Links bifider Ureter, Megaureter und Hydronephrose wegen Ureterostium-Stenose. Anlegen eines Nephrostomas. -- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis.

Zu Kind 10: Verbrennungen 1. und 2. Grades an 70% der Körperoberfläche. -- Schock. Bakterielle Pyelonephritis. Da die Hautwunden mit Candida infiziert waren, ist eine hämatogene Entstehung der Pyelonephritis anzunehmen.

Zu Kind 11: Obstruktive Uretermündungs-Divertikel beiderseits mit Megaureter und Hydronephrose. Nach Ureter-Neuimplantation Ausbildung einer Nierenfistel links und daher Anlegen einer Ureterplastik. -- Wegen Narbenstrikturen blieb Hydronephrose bestehen, deshalb beidseitige Nephrostomie. -- Chronisch rezidivierende Pyelonephritis. -- Außerdem Operation eines Dünndarmdivertikels.

Anmerkung: In fünf Fällen trat die Infektion unmittelbar im Anschluß an eine Operation auf.

Bei Kind 3 und 4 entwickelte sich nach der Nierenoperation ein Narbenabszeß mit heftigen Schmerzen, einer Vorwölbung des Nierenlagers, Leukocytose, Linksverschiebung und hohem Fieber. Es konnte kulturelle Candida als Reinkultur gezüchtet werden. Gleichzeitig bestand eine Pyelonephritis. Bei Kind 3 könnten allerdings die entzündlichen Symptome auch einer gleichzeitig bestehenden Pneumonie zugeschrieben werden.

Bei allen diesen Kindern kann eine hämatogene oder fortgeleitete Entstehung der Pyelonephritis angenommen werden.

Kind 11 wies nach der Operation des Dünndarm-Divertikels einen Narbenabszeß mit Candida und Pseudomonas auf.

Bei Kind 1 war 14 Tage vor der Candida-Infektion der Nieren der Nabelkatheter Candida-infiziert.

2.1.2.2.2.2 Diesposition durch vorhergehende Therapie

Außer einem einzigen Mal ging der Candida-Infektion eine Antibiotica-Behandlung voraus (Tabelle 7). Es wurden durchweg Breitband-Antibiotica meist kombiniert gegeben:

Gentamycin	13 mal
Carbenicillin	8 "
Polymyxin	4 "
Nitrofurantoin	4 "
Ampicillin	3 "
Tetracyclin	2 "
Propicillin	2 "
Chloramphenicol	2 "
Sulfamethoxazol und Trimethopsin kombiniert (4+1)	1 "

Folgende Zusammenstellung zeigt die Applikationsdauer:

0 Tage	1 mal	
0 - 8 "	2 "	(Zweimal fraglich, da Arztbriefe fehlen.)
8 -14 "	3 "	
14-21 "	3 "	
über 21 Tage	13 "	

Einmal (Kind 10) wurden Antibiotica und Cortison kombiniert angewandt.

2.1.2.2.2.3 Beziehung zu bakteriellen Infektionen bzw. Disposition durch vorhergehende bakterielle Infektion

Es wurde eine Klassifizierung des Infektionsgeschehens nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

- a) als "Erregerwechsel zu Candida" wurde der Fall bezeichnet, in dem Candida unmittelbar im Anschluß an andere Keime im Urin auftrat
- b) als "Primärinfektion" der Fall, in dem mindestens eine Woche vor Candida kein anderer Erreger nachweisbar war.
- c) Als "Superinfektion" der Fall, in dem gleichzeitig mit Candida ein anderer Erreger in einer Konzentration von $> 10^4$ /ml vorhanden war.
- d) Als "Erregerwechsel nach Candida" der Fall, in dem andere Erreger den Candidapilzen unmittelbar folgten.

Die Ergebnisse dieser Erhebungen sind aus Tabelle 8 zu sehen. Hierbei ist zu beachten, daß dreimal ein Rezidiv unter der Spalte "Primärinfektion" erscheint, da eine Woche vorher kein anderer Erreger anwesend war.

Wie bereits aus der Besprechung der Grundleiden hervorging, hatten alle Kinder in der Anamnese chronisch rezidivierende Pyelonephritiden, und 11 mal folgte der Infektion mit einem bakteriellen Erreger ein Erregerwechsel zu Candida. Viermal war die Erstinfektion und drei mal ein Candidarezidiv als Primärinfektion aufgetreten. Allerdings ging eine massive Antibioticatherapie voraus, die bakterielle Erreger zum großen Teil ausschaltete.

Tabelle 8

Die Rolle von Candida-Pilzen als Erreger von Pyelonephritiden
und ihre Beziehung zu bakteriellen Erregern

r. Name	a) Erregerwechsel zu Candida	b) Primärinfektion durch Candida	c) Superinfek- tion	d) Erregerwechsel nach Candida	Vorausgehende Antibioticagabe
. B.Ch.	+ Mischflora	Ø	Ø	Ø	
. S.S.	+ Pseudomonas	Ø	Ø	Proteus	
"		(+)	Ø	Ø	+
. P.R.	Ø	Ø	+ Proteus	Ø	
"	Ø	Ø	+ Proteus, Pseudomonas	-	
"	+ Pseudomonas	Ø	Ø	Ø	
"	+	Ø	Ø	Ø	
W.H.	Ø	(+)	Ø	?	+
. B.A.	?	?	Ø	Ø	
"	+ Proteus	Ø	Ø	Ø	
"	+ Klebsiellen, Coli	Ø	Ø	Ø	
. W.Th.	Ø	(+)	Ø	Ø	+
. G.U.	+ Proteus	Ø	Ø	E. coli	
"	+ Coli	Ø	Ø	+ Coli	
. M.P.	+ Pseudomonas	Ø	Ø	Klebsiellen	
"	+ Klebsiellen	Ø	Ø	Ø	
"	Ø	(+)	Ø	Ø	+
. G.U.	Ø	(+)	Ø	Pseudomonas	+
"	Ø	Ø	+ Pseudomonas	Klebsiellen	
. F.Chr.	+ Pseudomonas	Ø	Ø	Pseudomonas	
. M.F.	Ø	(+)	Ø	Pseudomonas	+
"	+ Pseudomonas	Ø	Ø	Pseudomonas	
"	Ø	(+)	Ø	Pseudomonas	+
"	?	?	Ø	Pseudomonas	

Die dem Wechsel zu Candida vorausgehenden Erreger waren folgende:

Pseudomonas	5 mal
Proteus	2 "
Klebsiellen	1 "
Coli	1 "
Klebsiellen + Coli	1 "
Verschiedene Bakterien	1 "

Dreimal war die Candida-Infektion als Superinfektion mit Pseudomonas, Proteus bzw. beiden zu verstehen, 11 mal kam es nach Verschwinden von Candida zum erneuten Befall durch Bakterien, und zwar durch

Pseudomonas	6 mal
Klebsiellen	2 "
Coli	2 "
Proteus	1 ".

2.1.2.2.3. Therapiemaßnahmen und -ergebnisse

Einen Überblick über die angewandte Therapie und den Therapie-Effekt gewinnt man aus Tabelle 9. Die Kinder waren fast stets mit einem fungistatisch wirksamen Probepräparat der Firma Farbwerke Bayer behandelt, dessen Wirksubstanz aus der Gruppe der Trityl-Imidazole (1(oChlortolyl)imidazol) ist und das unter dem Namen Bay b 5097 an mehreren Kliniken erprobt wird. In vier Fällen (Kind 2, 3, 4 und 7 Rezidiv) wurde zusätzlich Nystatin angewandt, und dreimal (Kind 5 Erstinfektion, 5 Rezidiv und 9 Erstinfektion) wurde keine spezifisch antimykotische Behandlung vorgenommen.

Kind 3 erhielt anfangs Amphotericin B; dieses mußte aber wegen einer drohenden Niereninsuffizienz -- der Harnstoff-N

Tabelle 9: Einfluß therapeutischer Maßnahmen auf Infektionen durch Candida

Kind	Ge- Nr. Name	schlecht	spezifische Therapie gegen Candida	Keim- reduktion	Verschwinden Spon- der klinischen tanhei- Symptomatik lung	Therap. Ver- Versa- gen	andere Erreger n.Candi- da-Infek- tion	Rezi- dive	Sonst. Maß- nahmen
1.	B.Ch.	m.	Bay b 5097 21 Tg.	?	Leukozyturie? Albuminurie +		ø	ø	
2.	S.S.	w.	Bay b 5097 7 Tg.	n. 5 Tg.+	?		+	+	10 Tg.
"			Bay b 5097 30 Tg. Nystatin	n. 18 Tg.+	ø	ø	ø	ø	
3.	P.R.	m.	Amphotericin Nystatin	+	?		ø	ø	17 Tg. Nephro- stomie
"			Bay b 5097 3 Tg.	n. 3 Tg.+	?		+	+	12 Tg.
"			Bay b 5097 12 Tg.	n. 10 Tg.+	?		ø	Virus?	33 Tg.
"			Bay b 5097 13 Tg.	n. 11 Tg.+	?	ø	ø	ø	Fiste-Er- neuerung
4.	W.H.	m.	Bay b 5097 12 Tg.	ø	ø		ø	+	?
"			Bay b 5097 23 Tg. Nystatin	n. 15 Tg.+	Leukozyturie? Fieber + Leukozytose +		ø	?	Abszeß- eröffnung. Anlegen e. Nephro- stomas
5.	B.A.	w.	ø	+	?	+	ø	ø	35 Tg.
"			Bay b 5097 27 Tg.	n. 11 Tg.+	Leukozyturie+ Albuminurie +		ø	ø	27 Tg.
"			Bay b 5097 18 Tg.	?	erst 2 Tg.n. Absetzen	ø	ø	ø	
6.	W.Th.	w.	Bay b 5097 13 Tg.	n. 11 Tg. +	Leukozyturie+ Albuminurie ø		ø	ø	
7.	G.U.	m.	Bay b 5097 12 Tg. Nystatin	n. 5 Tg. +	Erythrozyturie+ Fieber + Album.u.Leuk.??		+	+	7 Tg.
"			Bay b 5097 8 Tg.	5 Tg. nach Absetzen ?	ø	+	ø	ø	
8.	M.F.	w.	Bay b 5097 11 Tg.	n. 8 Tg. +	?		+	+	10 Tg.
"			ø	+	ø	?		+	15 Tg. Ureter- Neuein- pflanzung
"			Bay b 5097 10 Tg.	n. 3 Tg. +	Erythrozyturie+ Leukozyturie ø		ø	ø	
9.	G.U.	w.	ø	+	?	spontane Keimre- duktion	ø	+	35 Tg.
"			Bay b 5097 21 Tg.	n. 2 Tg. +	?		+	ø	
10.	F.Ch.	w.	Bay b 5097 9 Tg.	n. 9 Tg. +	Fieber + Leukocytose+		+	ø	
11.	M.F.	m.	Bay b 5097 17 Tg.	n. 6 Tg. +	ø	+	ø	+	60 Tg.
"			Bay b 5097 9 Tg.	ø	ø	+	+	+	60 Tg. Uretero- plastik
"			ø	+	?	+	+	+	60 Tg.
"			Bay b 5097 27 Tg. Amphotericin b	n. 5 Tg. +	ø			+	

Tabelle 10

Wirkung des Präparates Bay b 5097 auf die Keimzahl und
die klinische Symptomatik

	Ges. pos. Zahl	pos. Keimre- duktion	fragl. Keimre- duktion	Verschwin- den d.klin. Symptomatik	teilw.Ver- schwinden d.klin. Symptomatik	fragl. Verschw. d.klin. Sympto- matik	kein Ver- schwind. d.klin. Sympto- matik
Spalte Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Erst- infektion	8	7	-	1	4	4	3
				5			
Rezidive	11	7	2	1	1	1	4
				2			
Gesamt	19	14*	2	2	5*	5	7
				7			

Tabelle 11

Gemeinsames Auftreten von Keimreduktion und Verschwinden
der klinischen Symptomatik bei Behandlung mit Bay b 5097

Spalte 2+4 Spalte 2+5 von Tab. 9

Erstinfektion	1	3	4
Rezidive	1	1	2
Gesamt	2	4	6

*bei einem Kind (4) ist der Erfolg vor allem durch die Abszeßeröffnung erreicht worden, bei einem Kind (10) war auch ein Verdrängungseffekt möglich

war trotz großer Flüssigkeitszufuhr kaum normal zu halten -- abgesetzt werden.

Als indikative Faktoren für einen Therapieerfolg wurde eine Verminderung der Keimzahl im Urin, sowie das Verschwinden aller oder eines Teiles der entzündlichen Symptome während der Gabe des Präparates gewertet. Dabei liegt ein eindeutiger Effekt vor, wenn beide Faktoren gleichzeitig erfüllt sind. Bei der Beurteilung mußten aber sehr viele Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden. So waren bei 5 Kindern auch chirurgische Therapiemaßnahmen getroffen worden. Ferner ist es im Rahmen des gegenseitigen Erregerwechsels im vorher angeführten Sinne möglich, daß ein Keim durch das massive Auftreten eines anderen Keimes an Zahl und Wirksamkeit zurückgedrängt würde. Als ein solcher "Verdrängungseffekt" wurde es angesehen, wenn nach einem gleichzeitigen Nachweis von Candida und einem bakteriellen Erreger in signifikanter Zahl Candida zurückging, während der andere Erreger nachweisbar weiter bestand. Leider wäre bei Kind 10, bei dem ein eindeutiger Therapieeffekt zu verzeichnen wäre, auch eine solche Erklärung möglich. Ferner spielen Faktoren von seiten des Grundleidens und der für das Grundleiden angewandten Therapie eine nicht zu übersehende Rolle.

In zwei Fällen (Kind 5 - Erstinfektion, Kind 11-2.Rezidiv) ist eine spontane Keimreduktion anzunehmen, allerdings war in beiden Fällen die klinische Symptomatik nicht eindeutig. Bei Kind 8 - zweites Rezidiv - kam es auch zu einer Keimreduktion ohne Therapie, aber es war eine Ureterneueinpflanzung vorgenommen worden. Zudem ist die Beurteilung des Ansprechens der Symptome oft nicht möglich, da entweder ein Erregerwechsel stattfand und kein klinischer Befund vor Auftreten des neuen Erregers erhoben worden war oder die klinische Symptomatik ohnehin frag-

würdig war (Fragezeichen der Tabelle 9).

Alle diese Schwierigkeiten müssen bei der Betrachtung der Tabelle 10, die den Therapieerfolg bei Behandlung mit Bay b 5097 zusammenfaßt, mit bedacht werden. Bei einer Gesamtzahl von 19 Anwendungen (8 Erstinfektionen, 11 Rezidive) konnten insgesamt 14 mal die Keime aus dem Urin eliminiert werden. Insgesamt 7 mal war eine Beeinflussung zumindest eines Teils der entzündlichen Symptome erreicht worden, Tabelle 11 zeigt, daß insgesamt 6 mal sowohl eine Keimreduktion als auch eine wenigstens teilweise klinische Besserung möglich war, also ein Erfolg verzeichnet werden könnte. Aber nur zweimal davon gingen alle Symptome zurück. Einmal (Kind 4) davon erfolgte die Heilung erst nach Abszeßeröffnung und Anlegen eines Nephrostomas, bei einem anderen Kind (10) war auch ein Verdrängungseffekt möglich. Von den verbleibenden vier Fällen, bei denen die Besserung dem Bay b 5097 zugesprochen werden kann, kam es zweimal zu einem Rezidiv. Es ist überhaupt zu erwähnen, daß bei 7 Kindern, bei denen zunächst eine Keimverminderung erreicht war, ein oder mehrere Rezidive auftraten.

Bei Kind 11 war das vierte Rezidiv mit Bay b 5097 27 Tage lang nicht zu beherrschen. Nach Amphotericin B-Gabe trat nach 5 Tagen eine Keimreduktion und Heilung der klinischen Symptomatik ein.

2.1.2.3. Candidämie ohne sichere klinische Symptome

Bei 17 Kindern konnten Sproßpilze der Candidagruppe aus dem Blut gezüchtet werden. Bei acht davon war jedoch, wie aus Tabelle 12 zu ersehen ist, das Vorliegen einer Candidasepticämie nicht bewiesen.

Erläuterungen zu Tabelle 12:

Zu Kind 28 und 29: Während des Auftretens von Candida im Blut waren keine entzündlichen Symptome nachzuweisen und bei späterer Kontrolle war die Blutkultur wieder steril, sodaß eine transitorische Fungiämie anzunehmen ist.

Zu Kind 30 und 31: Diese Frühgeborenen starben schon nach wenigen Tagen am Grundleiden, ohne daß entzündliche Parameter untersucht worden wären, so daß das Vorliegen einer Sepsis nicht geklärt werden konnte.

Zu Kind 32, 33, 34 und 35: Das schwere Grundleiden verschleiert durch seine Symptomatik die gegebenenfalls durch Candida verursachte entzündliche Symptomatik, so daß es sehr schwierig und vielfach unmöglich ist, die Rolle der Candidämie im Krankheitsverlauf zu beurteilen. Man kann also nicht aussagen, ob es sich um eine wirkliche Sepsis oder eine transitorische Fungiämie bzw. eine prämortale Überschwemmung mit Pilzen ohne pathogene Manifestation (11, 45) handelte.

Bei den anderen neun Kindern war das klinische Bild einer Sepsis in Korrelation zur Candidämie zu bringen.

2.1.2.4 Sepsis

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die an einer Septicämie erkrankten Kinder (36 - 44) und die zugrunde liegende disponierende Erkrankung.

2.1.2.4.1. Klinik

Eine kurze Schilderung der Krankengeschichte soll deutlich machen, daß bei diesen Kindern nachweislich eine echte Sepsis vorgelegen hatte.

Kind 36: Frühgeborenenasphyxie, seit Geburt massive anti-

Tabelle 12: Candidämie (keine Sepsis)

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Alter	Can- dida im Blut	Candida anderswo ent- zündl. Sympto- matik	Misch- infek- tion	Grundleiden	Befun- de un- voll- ständig	wegen Sympto- matik des Grundlei- dens nicht entscheidbar	Verlauf
28	K.	m.	FG	+	Urin	+	Frühgebore- nenasphyxie			geheilt
29	G.K.	w.	FG	+	Haut- soor	+	Frühgebore- nenasphyxie			geheilt
30	O.	m.	FG	+	Stuhl		Ventrikelsep- tumdefekt, FG- Asphyxie, hyali- ne Membranen, Trachealblutun- gen	+		†
31	D.	m.	FG	+			FG-Asphyxie, hy- aline Membranen	+		†
32	N.Ch.	w.	11 J.	+	Urin, Wunde		Epidermolysis toxica, acuta, (Lyell-syndrom), Schock, Sekundär- Infektion der Wunden (bakteriell und Candida) Pseudomonas und Streptokokken d.	+		†

Fortsetzung Tabelle 12

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Alter	Can- dida im Blut	Candida anderswo ent- zündl. Sympto- matik	Misch- infek- tion	Grundleiden	Befun- de un- voll- ständig	wegen Sympto- matik des Grundlei- dens nicht entscheidbar	Verlauf
32	N.Ch.						Gruppe D zeitl. getrennt von Candida im Blut			
33	H.	w.	11 J.	+	Urin, Rachen, Stuhl		TBC-Menin- gitis	+		II
34	M.	m.	13 J.	+		+	Lymphatische Leukämie, Fi- nalstadium	+		II
35	M.S.	m.	6 Mon.	+		+	Ileus wiederholt und Peritonitis	+		II

*) im Blut und postmortal im Herzblut nachgewiesen

Tabelle 13

Disposition durch Grundleiden(Sepsis)

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Alter	Krank- heits- dauer v. Beginn d. cand.-Inf.	statio- närer Auf- enthalt v. Beginn d. cand.-Inf.	Grundleiden
36	B.	m.	FG	10 Tg.	10 Tg.	Frühgeburt, Atemnot- Syndrom, bds. Pneu- mothorax
37	H.	w.	FG	13 Tg.	13 Tg.	zweiter Zwilling, Frühgeborenes, Atem- notsyndrom
38	G.S.	m.	12 1/2 J.	107 Tg.	77 Tg. operiert seit 25 Tg.	Mitralinsuffizienz, Herzoperation
39	R.A.	m.	4 1/2 J.	?	?	Ventrikelseptumdefekt, Herzoperation
40	G.J.	m.	42 Tg.	6 Tg.	46 Tg.	kongenitales Rötel- syndrom
41	D.S.	w.	3 J.	Jahre	36 Tg.	Sympathicoblastom, 4 Bauchoperationen
42	S.G.	w.	21 Mo.	9 Tg.	0 Tg.	angeborene Immundefi- zienz? Virus-Encephalo- myocarditis?
43	F.C.	w.	34 Tg.	34 Tg.	34 Tg.	Neugeborenen-Asphyxie, Aspirations-Pneumonie
44	W.C.	w.	41/2 J.	12 Tg.	12 Tg.	Ventrikelseptum-Defekt, Herzoperation

biotische Infektionsprophylaxe. Unter der maschinellen Beatmung beidseitiger Pneumothorax, der sich nach Dränierung allmählich zurückbildet. Am 4. Lebenstag Sproßpilze der Candidagruppe am Trachealkatheter, am 7. im Pleurapunktat, am 10. im Blut, später noch einmal im Pleurapunktat und am Trachealkatheter sowie einmal am Nabelkatheter. Pneumonische Infiltrationen der Lunge physikalisch und röntgenologisch erkennbar. Rasch zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, im Blutbild Anämie, Thrombopenie, Leukozytose mit Linksverschiebung. Zunehmende Cyanose, Tachycardien, Pulsarrhythmien und schließlich Exitus nach 9 Tagen. Sektionsbefund: "Soorinfektion der Nabelvene. Multiple Soorgranulome der Leber. Hämorrhagisch-nekrotisierende Soorpneumonie mit Befall aller Lungenlappen. Frische fibrinöse Pleuritis beidseits. Entzündliche Milzschwellung. Umschriebene nicht mehr frische Perisplenitis. Einzelne Nierenausscheidungsabszesse".

Kind 37: FG. Seit Geburt antibiotische Infektionsprophylaxe. Am 13. Lebenstag Candida im Blut. Tod innerhalb von 3 Tagen. Näheres s. Tab. 14.

Kind 38: Bis 4 Wochen vor der stationären Aufnahme gesund. Dann auf Grund eines Mitralvitiums zunehmende Rechts- und Linksherzinsuffizienz mit hochgradiger Schwäche, täglichem Erbrechen, Dyspnoe, Cyanose und Gewichtsabnahme bis zur Kachexie. Hepatomegalie, Ascites, Oedeme. Ulcerierender Mundsoor. Nach 3 Monaten operatives Einsetzen einer Beall-Scheibenprothese. Postoperativ zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, vorübergehender Harnstoff-Anstieg auf 155 mg% und Hyperbilirubinämie (33 mg%). Massive postoperative antibiotische Infektionsprophylaxe. Am 18. postoperativen Tag feinfleckiges Exanthem, septische Temperaturen und entzündliche Allgemeinsymptome (s. Tab. 14). Röntgenologisch über beiden Lungenfeldern unscharfe, großflächige konfluierende Verdichtungen. Im Blut Wachstum von Candida. Anstieg des

Tabelle 14: Klinik der Sepsisfälle

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Alter	candi- da im Blut	candida an anderer Stelle	Mund- soor	Leucocyt./ ml	Stabker- nige %	BSG- beschleu- nigung	Fieber	Urin- befund	sonst.septische Allgemeinsympto- me	Organmanifestation klinisch	post mortem candida in entzünd. Gewebe	Abszesse postmortal, ohne Erregernachweis candida	Verlauf	diagnostische Bedenken
36	B.	m.	FG	2mal* Nabelkath. Trachealkath.2x		Ø	24100	13	-	Ø	-	Anämie, Thrombopenie, Hyperbilirubinämie	Pneumonie, Pleunitis	Lunge, Leber, Milz, Nabelvene	Niere	† nach 9 Tagen	
37	H.	w.	FG	2mal*	Ø	Ø	21200	15	-	Ø	Ø	Thrombopenie		-		† n. 3 Tagen	
38	G.	m.	12 1/2 J.	1mal >100000	Urin	ulze- rierend	17000	18	-	39,5	Ø	Exanthem, Ikterus	Cholangitis, Pneumonie, Endokarditis	Lunge, Endokard	Myokard, Gehirn, Leber, Milz, Niere Oesophagus	† n. 7 Tagen	
39	R.	m.	4 1/2 J.	9 mal	Urin 400 Stuhl Venenkath.	Ø	14500	10	133	40°	Ø	Exanthem, Anämie, Reticulocytose, Hepatosplenomegalie	Pneumonie, Endokarditis	-		† n. 7 Mon.	
40	G.	m.	42 Tg.	Ø	Liquor Urin >100 000	+	21000	Ø	35	+	+	Anämie, Thrombopenie	Pneumonie, Meningitis Pyelonephritis	-		geheilt	Klebsiellen in d. Blutkultur später
41	D.	w.	3 J.	1mal	Ø	Ø	Ø	10	Ø	40°	Ø	Ø				geheilt	
42	S.	w.	21 Mo	4 mal	Nabelkath. 3x	Ø	19900	21	59	40°	Ø	Exanthem, Anämie, Thrombopenie	Pneumonie, Myokarditis? Encephalitis?	-		in Behandl.	Virus?
43	F.	w.	NG	1 mal	Stuhl Nabelkath. Urin 21000	Ø	(26000)	(39)	Ø	(38°)	(+)	Hepathosplenomegalie	Endokarditis	Endokard, Milz	(Lunge? Colon? Peritoneum? andere Erreger nachgewiesen)	† n. 9 Tagen	Staphylokokken in d. Blutkultur coagulase-positiv
44	W.	w.	4 1/2 J.	?	Ø	Ø	20800	39	90	38°	Ø					geheilt	Blutkultur erst nach 8 Tagen candida

Bilirubins und der Serum-Transaminasen. Schließlich Urämie und Tod im Herz-Kreislaufversagen.

Sektionsbefund: "Septicopyämie. Massive Durchsetzung eines Mitralklappenthrombus mit Pilzfäden, diffuse und abscedierende Myocarditis. Metastatische Herdenzephalitis. Ausgedehnte, konfluierende z.T. chronische Pneumonie beidseits mit Soorabszessen. Akute fibrinöse Pleuritis beidseits. Ausscheidungs-cholangitis mit spezifisch reaktiver Hepatitis. Hämorrhagisch-nekrotisierende Oesophagitis und akute Splenitis. Niere: herdförmige, interstitielle Entzündung mit beginnender Abszedierung entsprechend einer Ausscheidungsnephritis".

Kind 39: Kurz nach der Geburt durch Herzkatheter Ventrikelseptumdefekt diagnostiziert, der drei Wochen vor der Aufnahme operativ verschlossen wurde. Postoperativ massive antibiotische Infektionsprophylaxe. Bei der Aufnahme sehr schlechter Allgemeinzustand. Hepatosplenomegalie, Dyspnoe. Über der Lunge mittelblasige RGs, röntgenologisch wolkig-fleckige Zeichnung ("Sepsislunge"). Scarlatiniformes sandartiges Exanthem, septische Temperaturen und allgemeine entzündliche Symptomatik. In der Blutkultur und am Venenkatheter Candida nachweisbar. Zunächst Besserung des klinischen Bildes. Nach 4 Wochen aber erneute Candidämie, Fieber und entzündliche Blutbildveränderungen; seitdem immer wieder (4 mal) Candida aus dem Blut gezüchtet, zeitweise Fieber und Linksverschiebung, dauernde BSG-beschleunigung und Bestehenbleiben des Lungenbefundes. Zunehmende Zeichen der Herzdekompensation, Dyspnoe, zunehmende Hepatosplenomegalie (Hepar bis 15 cm unter dem RB). Anämie und Reticulocytose (67 ‰). Eine neue Herzkatheterisierung ergab: Ventrikelseptumdefekt und hochgradige Tricuspidalinsuffizienz. Schließlich trat nach 7 1/2 Monaten der Tod

im urämischen Herzkreislaufversagen ein. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Kind 40: Auf Grund der Schwangerschaftsanamnese und eines positiven Antikörpertiters kongenitales Rötelsyndrom diagnostiziert. Während der ersten Lebenstage Neugeborenensepsis, die in diesem Sinne verstanden wurde. Nachdem das Kind drei Wochen lang unauffällig war, in der 5. Woche Temperaturanstieg, BSG-Beschleunigung, Anämie und Thrombopenie. Bei Antibiotikatherapie Entfieberung. Danach erneut sept. Temperaturen und Leucocytose. Im Liquor 90 Zellen. Kein Erregernachweis aus dem Blut. Jetzt kein Ansprechen mehr auf antibiotische Therapie, daher Verlegung in diese Klinik. Bei der Aufnahme Mundschleimhaut mit Soorrasen bedeckt. Liquorbefund 112 Zellen, Eiweiß 214 mg%. Entzündlicher Urinbefund. Im Urin 100 000 Keime/ml sowie im Liquor haufenweise Candida. Nach 2 Tagen wuchsen in der Blutkultur Klebsiellen. Obwohl in der Blutkultur candida nicht nachweisbar war, handelte es sich aber wahrscheinlich um eine Candida-Sepsis, und der nachträgliche Klebsiellennachweis ist wohl von sekundärer Bedeutung. Dieses Kind erholte sich bald. Ob anfangs eine bakterielle Meningitis vorgelegen hatte, an die sich die Candidainfektion anschloß oder ob von Anfang an eine Candidameningitis vorlag, ist nicht feststellbar.

Kind 41: Mit einem Jahr bei Laparatomie inoperables Sympathogonion diagnostiziert. Postoperative Bestrahlungen und nach späterem Hinzutreten von Lymphknotenmetastasen cytostatische Behandlung. In den letzten 3 Monaten drei abdominelle Operationen: a) partielle Dünndarmresektion mit Jejunostomie b) Revision des Operationsgebietes und Entfernung eines nekrotisch gewordenen Darmteils c) Ileocoecalresektion. Postoperativ intensive antibiotische Infektionsprophylaxe. 7 Tage nach der letzten Operation wuchs Candida im Blut. Gleichzeitig 2 Tage septische Temperaturzacken und Linksverschiebung. In der

Folgezeit keine Candida mehr nachgewiesen.

Kind 42: Angeblich aus voller Gesundheit plötzlich Bewußtlosigkeit, Krämpfe und Opisthotonus, Schock und septische Temperaturen. Aus dem Arztbrief geht nicht hervor, ob antibiotisch behandelt wurde. Da 3 Wochen später ein positiver Coxsackie-Virus-Antikörpertiter von 1 : 64 gefunden war, wurde auch eine Virusencephalomyocarditis diskutiert. Möglicherweise bestand aber schon von Anfang an eine Candida-Sepsis. Bei der Aufnahme 8 Tage nach Krankheitsbeginn kleinfleckiges roseoliformes Exanthem, Nackensteifigkeit, Ödeme und sehr schlechter Allgemeinzustand. Röntgenologisch und physikalisch pneumonische Infiltrate. Im EEG Allgemeinveränderungen. Entzündlicher Blutbefund (s. Tab. 14) und Thrombopenie. Die Ödeme, ein Ascites, Tachycardien und Pulsarrhythmien wiesen auf die weiter bestehende Myocarditis hin. Innerhalb einer Woche konnten viermal Candidapilze aus dem Blut sowie einmal vom Venenkatheter gezüchtet werden. Nach 2 Wochen erneut Candida am Venenkatheter. Nach Entfernung des Katheters blieb die Blutkultur bis auf weiteres steril. Die septischen Temperaturen und die Blutsenkungsbeschleunigung gingen jedoch nicht zurück, weshalb die Möglichkeit einer symptomlosen Candidämie, die durch die Entfernung des Katheters verschwand, diskutiert wurde, wobei die entzündliche Symptomatik evtl. der fortbestehenden Virusinfektion zugeschrieben werden könnte. In jedem Falle scheint bei diesem Kind ein Immundefekt vorzuliegen. Gerade in einem solchen Fall kann die Diagnostik durch die Bestimmung der zirkulierenden Antikörper wesentlich unterstützt werden. Das Kind ist in weiterer klinischer Beobachtung.

Kind 43: Hier waren zwar in der Blutkultur gleichzeitig mit Candida Koagulase-positive Staphylokokken nachgewiesen, da aber der Sektionsbefund das Vorliegen einer Candida-Endocarditis und -Sepsis beweist und der Tod wohl im wesentlichen durch diese ausgelöst worden war,

wird das Kind in dieser Zusammenstellung behandelt. Es handelte sich um ein Neugeborenes mit Aspirationspneumonie und maschineller Beatmung; in den ersten 5 Wochen nach Geburt massive antibiotische Behandlung. Am 5. Lebenstag wurde Candida am Nabelkatheter gezüchtet, in der Folgezeit war der Nabel schmierig infiziert. Nach 4 Wochen konnte die maschinelle Beatmung allmählich beendet werden. Von der 4. Woche an zunehmende Hepatomegalie, Ödeme und Ascites, Tachycardien und Pulsarrhythmien. Wegen zunehmender Dyspnoe erneut maschinelle Beatmung. Leukocytose und Linksverschiebung und pathologischer Urinbefund. Am Trachealkatheter wiederholt Proteus und andere bakterielle Erreger. In der 7. Lebenswoche im Blut Candida und Staphylokokken, im Urin Candida und Coli, erneut massive antibiotische Behandlung. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Tod in Anurie.

Sektionsbefund: "Polypöse mykotische Endocarditis der Aorten-, Mitrals- und Tricuspidalklappen mit Klappendestruktion und Infiltration des Myocards. Akute Splenitis: Enterokokken, Coli, Candida. Ausgedehnte Bronchopneumonie. Chronisch-fibrinöse Pleuritis: E.Coli. Umschriebene fibrinös-eitrige Colitis. Peritonitis".

Kind 44: Bei diesem Kind wuchsen erst eine Woche nach Abnahme der Blutkultur auf dieser Candidapilze. Eine zu diesem Zeitpunkt abgenommene Kultur war jedoch steril. Da aber ein erhöhter Antikörpertiter gegen Candida (s. später) gefunden wurde, lag offenbar eine Sepsis vor. Am 7. Tage nach Operation eines Ventrikelseptumdefekts bestanden subfebrile Temperaturen und eine ausgeprägte Leukocytose. Seit der Operation massive Antibioticagabe, die am 7. Tag ausgesetzt wurde. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik am 12. postoperativen Tage war das Kind apathisch und mitgenommen. Es bestanden subfebrile Temperaturen, Senkungsbeschleunigung, Leukocytose und Neutrophilie. Die Lungenaufnahme zeigte eine fleckig-streifige Zeichnung am

Hilus. In der Blutkultur wuchs *Candida*. Der Allgemeinzustand und die entzündliche Symptomatik besserten sich schnell und das Kind konnte nach vier Wochen gesund entlassen werden.

In Tabelle 14 ist die Klinik der Septicämien zusammenfassend dargestellt. In drei Fällen konnte die Systeminvasion durch den Nachweis der Pilze in entsprechend entzündlich verändertem Gewebe autoptisch gesichert werden. Dabei konnten die Erreger im Endokard zweimal, in der Lunge zweimal und in der Milz auch zweimal nachgewiesen werden. Zudem wurden auch in manchen Organen Abszesse gefunden, ohne daß *Candida* gezüchtet werden konnte (s. Tabelle). Klinisch zeigten alle Kinder mit Ausnahme der Frühgeborenen Fieber, alle außer einem Leukocytose und Linksverschiebung und vier eine Senkungsbeschleunigung. Auffallenderweise bestand bei dreien während des septischen Schubs ein Exanthem, das als rubeoliform bzw. scarlatiniform beschrieben wurde. Außerdem waren andere allgemeine Sepsissymptome nachweisbar, und zwar: 4 mal eine Infektanämie, 4 mal eine Thrombopenie, sowie Hepatosplenomegalie. Dreimal stand eine Endocarditis im Vordergrund des Krankheitsgeschehens, die sich zweimal im Anschluß an eine Herzoperation ausbildete. Die weiteren Organmanifestationen der Sepsis sind aus Tabelle 14 zu ersehen. In fünf Fällen konnte die Candidasepsis als Todesursache der allerdings schwerst vorgeschädigten Kinder angenommen werden. Drei Kinder wurden geheilt, zwei davon (Kind 41/44) hatten nur eine Candidämie mit Fieber und Linksverschiebung ohne Organbeteiligung. Kind 42 wird noch beobachtet.

Folgendes ist zum Entstehungsmechanismus zu bemerken: In zwei Fällen (Kind 38 und 40) bestand ein Mundsoor, der bei Kind 38 tief ulcerierend war und der Herzoperation und der Sepsis vorausging und für diese verantwortlich sein dürfte. Aus Tabelle 14 geht hervor, daß die Pilze sehr oft auf Kathetern wachsen. Bei Kind 36 erschienen sie

10 Tage, nachdem sie aus dem Trachealkatheter gezüchtet werden konnten, bei Kind 43 39 Tage nach dem Nachweis am Nabelkatheter im Blut. Eine Infizierung dieser Kinder durch den Plastik-Katheter ist sehr wahrscheinlich. Bei Kind 39 und 42 war Candida gleichzeitig mit dem septischen Schub am Venenkatheter nachgewiesen worden; wenn auch hier der Venenkatheter nicht unbedingt als Eintrittspforte zu verstehen ist, so diente er bzw. die infundierte Flüssigkeit (meist Zuckerlösung) jedenfalls als Nährboden für die Vermehrung der Pilze und war zumindest für die Aufrechterhaltung einer Candidämie verantwortlich. Bei Kind 42 verschwanden die Keime mit der Entfernung des Katheters.

Viele Autoren, u.a. LOURIA (27), ELLIS (11), VIC DUPONT (45) wiesen auf die Gefahr einer Infektion durch intravenöse Dauertherapie hin.

Als Beweis dafür, daß es sich beim autoptischen Nachweis von Candida in visceralen Organen um eine echte Infektion, also um eine Invasion mit entsprechender entzündlicher Gewebsreaktion und nicht etwa um eine nachträgliche Kontamination oder eine prämortale Überwucherung des reaktionslosen Organismus handelt (11), soll der histologische Lungenbefund bei Kind 36 dienen: "In sämtlichen Schnitten schlecht entfaltete Alveolen mit zahlreichen segmentkernigen neutrophilen Granulocyten, Erythrocyten und amorphen z.T. eosinophilen, z.T. auch basophilen Materialien. In zahlreichen Stellen unterschiedlich große Gewebeeinschmelzungen durch Leukocyten mit Kerntrümmern, amorphem Material und deutlich erkennbaren PAS-positiven Pilzfäden und zahlreichen Blastosporen. Stellenweise im Zentrum der Gefäßeinschmelzungen noch Gefäßwände erhalten. Vereinzelt Riesenzellbildungen. Die Pleura an mehreren Stellen durch frisches Granulationsgewebe stark verbreitert, zusätzlich durchsetzt von Fibrinbändern und infiltriert durch Pilzfäden. In den Bronchiallichtungen abgeschilfertes Epithel, amorphes Sekret und Pilzfäden".

Ähnliche histologische Befunde wurden bei diesem Kind auch in der

Leber und der Nabelvene und Milz sowie bei den anderen Kindern erhoben.

2.1.2.4.2 Disponierende Faktoren

2.1.2.4.2.1 Disposition durch Grundleiden

In allen Fällen der Candida-Septicämie gab ein schweres Grundleiden, das die Abwehrfähigkeit der Kinder stark schwächte, die Disposition für das Angehen der Infektion. Näheres geht aus den geschilderten Krankengeschichten sowie Tabelle 13 hervor. Hier sei nur hervorgehoben, daß zweimal ein Frühgeborenes und einmal ein Neugeborenes betroffen waren und daß dreimal eine Herzoperation sowie einmal eine schwere abdominelle Operation bei Karzinom vorausgingen.

2.1.2.4.2.2 Disposition durch vorhergehende Therapie.

Auch der Candida-Sepsis ging jedesmal, außer einmal, eine intensive antibiotische Behandlung unmittelbar voraus (s. Tabelle 15). Es wurden Breitband-Antibiotica fast immer kombiniert und länger als eine Woche lang gegeben und zwar:

Gentamycin	5 mal
Carbenicillin	4 "
Oxacillin	3 "
Cephalotin	3 "
Chloramphenicol	2 "
Polymyxin	2 "
Nitrofurantoin	1 "

Tabelle 15

Disposition durch vorherige antibiotische Therapie

Kind Nr.	Name	Geschlecht	Therapeuticum	Dauer der Applikation
36	B.	m.	Gentamycin, Carbenillicin	12 Tage
37	H.	w.	Gentamycin, Carbenillicin	12 Tage
38	G.	m.	Oxacillin, Gentamycin Nitrofurantoin	20 Tage 3 Tage
39	R.A.	m.	Oxacillin, Chloramphenicol, Gentamycin Carbenicillin, Cephalotin	4 Tage 8 Tage
40	G.J.	m.	Antibiotica (?Arztbrief?)	8 Tage ?
41	D.S.	w.	Cephalotin, Chloramphenicol, Polymyxin	mindestens 7 Tage
42	S.G.	w.	?	geht aus Arztbrief nicht hervor
43	F.C.	w.	Gentamycin Polymyxin Nystatin keine antibiotische Therapie	16 Tage 4 Tage 15 Tage 10 Tage
44	W.C.	w.	Oxacillin, Gentamycin Carbenicillin, Cephalotin	10 Tage 3 Tage

? = Falls primär eine candida-Meningitis vorgelegen hätte, wäre diese ohne Antibiotica entstanden, da die Antibiotica mit dem Einsetzen des 1. Fieberschubs gegeben wurden (siehe Krankengeschichte).

Tabelle 16

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Prophylaxe	Spez. Thera- pie geg. Can- dida Bay b 5097	Keim- re- duktion	Ver- schwin- den d. klinisch. Sympto- matik	Spon- tan- heil- lung	The- rapie- Ver- sagen	Andere the- rapeutische Maßnahmen	Ausgang
36	B.	m.		9 Tage	Ø	Ø	+			†
37	H.	w.		Ø	Ø	Ø				†
38	G.	m.	Nystatin Bay b 5097	5 Tage	Ø	Ø	+			†
39	R.A.	m.		24 Tage	+	+				
"				180 Tage	Ø	Ø	+			†
40	G. J.	m.		13 Tage	+	+		Ø		geheilt
41	D.S.	w.		Ø	+	+	+			geheilt v. candida
42	S.G.	w.		3. u. 20 Tg.	+	Ø		?	Katheter- Entfernung	in Behandlung
43	F.C.	w.	Nystatin	6 Tage	Ø	Ø	+			†
44	W.C.*)	w.		17 Tage	?	?	?			geheilt

*) = Behandlung erst nach Verschwinden d. Keime aus dem Blut

2.1.2.4.3 Beziehung zu bakteriellen Infektionen

Zu der Frage, ob die Candida-Infektion sekundär nach oder während Infektionen anderer Erreger oder primär entstanden sei, konnte folgende festgestellt werden: Bei fünf Kindern (Kind 36, 37, 38, 41, 44) trat sie als Primärinfektion auf. Einschränkend ist jedoch zu sagen, daß jedesmal eine massive Antibiotica-Gabe vorausging und somit bakterielle Erreger ausgeschaltet waren, es sich also nicht um eine "echte" Primärinfektion handelte. Bei Kind 43 lag eine Superinfektion (siehe Krankengeschichte) vor. Bei einem Kind (39) konnte die Frage nicht geklärt werden, da das Kind mit der Candida-Infektion aufgenommen wurde und kein Arztbrief zugänglich war. Bei zwei Kindern (Kind 40 und 42) kann man sowohl eine Primär- als auch eine Sekundärinfektion nach einer anderen Infektion annehmen. Falles es eine Primärinfektion war, wäre diese bei Kind 40 als echte Primärinfektion ohne vorherige Antibiotica-Gabe zustandegekommen. Bei Kind 42 ist dies ungewiß, da nicht bekannt ist, ob es antibiotisch vorbehandelt war.

2.1.2.4.4 Therapiemaßnahmen und -ergebnisse (Tabelle 16)

In allen Fällen wurde Bay b 5097 verwendet. Bei drei Kindern (36, 38 und 43) versagte die Therapie, und sie starben an der Candida-Sepsis. Kind 39 sprach zunächst auf die Behandlung an (Keimreduktion und Verschwinden der Symptomatik), es kam jedoch im Rahmen der bestehenden Endocarditis im weiteren Verlauf erneut zur Septicämie, der das Kind trotz 180-tägiger Behandlung erlag. Ein Kind (40) wurde bei Behandlung mit Bay b 5097 gesund (Keimreduktion und Verschwinden der Symptomatik). Von den zwei unbehandelten Kindern (37, 41) starb das eine (37), während das andere (41) spontan genas. Kind 44, das ebenfalls

genas, wurde erst nach dem Verschwinden der Keime aus dem Blut behandelt (Tabelle 16 Fragezeichen). Bei Kind 42 verschwanden die Keime, während die Symptome bestehen blieben, und es ist, wie bereits erwähnt, möglich, daß die Katheter-Entfernung die Keimreduktion bewirkte.

2.1.2.5 Candida im Liquor

In den untersuchten Krankengut konnte dreimal Candida im Liquor nachgewiesen werden. Einmal handelte es sich um eine Meningitis im Rahmen einer Sepsis, nämlich Kind 40, das in diesem Zusammenhang bereits besprochen wurde. Bei den beiden weiteren Fällen konnte über die Bedeutung von Candida für die bestehende Meningitis nichts sicher ausgesagt werden, da in dem einen Falle im Liquor gleichzeitig Meningokokken nachgewiesen wurden, im anderen Falle aber aus der Krankengeschichte nicht genügend eindeutige Hinweise entnommen werden konnten, die sicher dafür sprächen, daß die bestehende Meningitis durch Candida hervorgerufen wurde.

2.2 Eigene Untersuchungen

Es wurde untersucht, inwieweit während einer klinisch nachgewiesenen Candida-Systemerkrankung ein homologer Anstieg zirkulierender Antikörper nachweisbar ist.

2.2.1 Materialien und Methode

Es wurden folgende Candida-Stämme benutzt: Candida albicans ATCC 10231, 552 HK, 3692 HK, 3700 HK, Candida parapsilosis 76 HK, 153 HK, 5642 HK, Candida krusei, Candida pseudotropicalis.

2.2.1.1 Zubereitung des Mischantigens (Nach H.L. MÜLLER et al. (30))

Die oben angegebenen Stämme wurden 7 - 8 Stunden bei 30°C auf Sabouraud-Maltose-Agar bebrütet, die in phys. Kochsalzlösung aufgeschwemmten Heferasen dann zentrifugiert und dreimal gewaschen. Die etwa 50 Vol.%ige Zellsuspension wurde mit Glaskugeln von 0.5 mm Ø in einer Fibrogen-Zellmühle (Fa. Bühler, Tübingen) bei ca. 3000 Upm homogenisiert, wobei die Zellwände zerstört wurden und der Zellinhalt austrat. Durch Zentrifugieren des Homogenisats wurden die Zellmembranen vom Zellinhalt getrennt.

2.2.1.2 Antigen-Aufbereitung durch Phenol-Wasser-Gemisch in der Wärme

Die Zellinhalts-Suspension wurde im Verhältnis 1:1 mit 90 %igem Phenol versetzt und 30 min lang bei 68°C im Wasserbad geschüttelt. Nach WESTPHAL (47) sind nach diesem Vorgehen in der Phenolphase die Proteine enthalten, in der wässrigen Phase die Polysaccharide und Nukleinsäuren. Die Polysaccharide werden mit Alkohol ausgefällt und als Suspension in phys. Kochsalzlösung zur späteren indirekten Hämagglutination verwendet.

2.2.1.3 Herstellung von Kontroll-Antiserum (Standard-Methode)

Die abzentrifugierten Zellmembranen wurden nach dreimaliger Erhitzung auf 60°C in Suspension mit phys. Kochsalzlösung auf eine optische Dichte von 0.4 eingestellt und in steigender Dosierung den Versuchstieren intravenös injiziert und zwar in der ersten Woche 0.5 bis 2 ml täglich ansteigend, dann jeden Tag 2.0 ml vierzehn Tage lang. Das Kaninchenblut wurde am 7. Tag nach der letzten Antigeninjektion aus der Ohrvene entnommen.

2.2.1.4 Indirekte Hämagglutination (nach NETER et al. (31))

Zunächst wurde zur Absorption der unspezifischen Hämagglutinine (29) das Patientenserum mit einer Hammel-Erythrocyten-suspension versetzt und die beladenen Erythrocyten abzentrifugiert. Außerdem wurde das Serum hitzeinaktiviert. Dann wurde eine geometrische Serum-Verdünnungsreihe (Wachstumsfaktor 2) mit einer Ausgangsverdünnung von $1:20$ angelegt und durch Zugabe eines Hammel-Erythrocyten-Antigen-Gemisches der Endtiter bestimmt, bei dem noch eine Hämagglutination festgestellt werden konnte. Die optimale Antigencharge wurde am Kaninchenserum eingestellt. Mit jedem Versuch wurde eine Serumkontrolle mit unbeladenen Erythrocyten sowie eine Kontrolle des Antigen-Erythrocyten-Gemisches mit phys. Kochsalzlösung ausgeführt.

2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 17 enthält die Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen. Es wurde Serum von neun der im vorigen Abschnitt angeführten Kinder und von zwei gesunden Erwachsenen sowie ein Mischserum gesunder Kinder nach der beschriebenen Methode untersucht. Nach H.L. MÜLLER (31), die diese Methode bei 200 Blutspendern (Studenten und Soldaten) und 100 gesunden Säuglingen verwendete, soll bei Erwachsenen ein Hämagglutinationstiter von

Tabelle 17

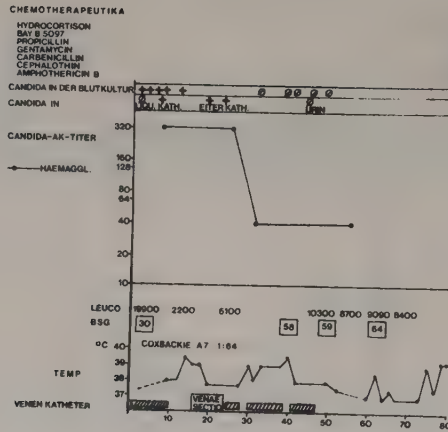
Ergebnisse der indirekten Hämagglutination

Kind Nr.	Name	Ge- schlecht	Datum der Blutentnah- me	Endtiter = Höchste noch wirk- same Verdünnung	Serum- kontrol- le	Klinik	Candida-Nachweis in
42	S.G.	w.	7.12.70	1 : 320	♂	Sepsis	Blut
"	"	"	22.12.70	1 : 320	♂		
"	"	"	28.12.70	1 : 40	♂		
"	"	"	22. 1.71	1 : 40	♂		
"	"	"	29. 3.71	1 : 8	♂		
39	R.A.	m.	8.11.69	1 : 60	♂	Endocarditis, Sepsis	Blut
"	"	"	12. 1.70	1 : 160	♂		
"	"	"	8. 2.70	1 : 160	♂		
"	"	"	19. 2.70	1 : 160	♂		
"	"	"	19. 3.70	1 : 320	♂		
"	"	"	8. 6.70	1 : 160	♂		
"	"	"	24.11.70	1 : 160	♂		
4	W.H.	m.	22. 2.71	1 : 160	♂	Abszeß, Pyelonephritis, Candidämie möglich	Urin, Abszeß
"	"	"	2. 3.71	1 : 160	♂		
"	"	"	8. 3.71	1 : 40	♂		
"	"	"	15. 3.71	1 : 40	♂		
44	W.Cl.	w.	10.11.69	1 : 160	♂	Sepsis	Blut ?
10	F.Chr.	w.	? 8. 5.69	1 : 80	♂	Pyelonephritis, Candidämie möglich	Urin
3	P.R.	m.	29.11.68	1 : 80	♂	Pyelonephritis, Candidämie möglich	Urin
33	H.A.	w.	5. 8.69	1 : 40	♂	fraglich	Blut
37	H.	w.	19. 7.70	♂	♂	Sepsis (FG)	Blut
16	S.K.St.	m.	10. 1.70	♂	♂	fraglich; geheilt	Urin
	Negative Kontrolle 1		?	1 : 20	♂		
	Neg.Kontr. 2		?	♂	♂		
	Neg.Kontr.pool		?	1 : 20	♂		

1 : 160, bei Säuglingen über 1 : 40 als suspekt zu werten sein. Nach KÖNIGER (21) liegt die Pathogenitätsgrenze um 1 : 80. Es zeigte sich, daß bei drei Kindern (42, 39, 44), bei denen eine Sepsis klinisch nachgewiesen war, sowie bei drei Pyelonephritisfällen (Kind 4, 10, 3), wahrscheinlich hämatogenen Ursprungs, Titerwerte von mehr als 1 : 80, ja bei zwei Kindern sogar 1 : 320 gefunden werden. Bei allen diesen Kindern bestand auch klinisch eine relevante Erkrankung. Bei zweien (33, 16), bei denen aus klinischer Sicht die Infektion fragwürdig war, konnte diese durch einen negativen bzw. niedrigen Titer ausgeschlossen werden. Ein Kind (37), das an einer Candida-Sepsis starb, wies keinen Titer auf, es handelte sich aber um ein Frühgeborenes. Die wenigen Gesunden, die untersucht wurden, zeigten Titer von 1 : 20 bzw. negative Titer.

Bei drei Kindern (42, 39, 4) konnte der Titerverlauf im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf verfolgt werden. Es zeigte sich, daß bei dem Kind, bei dem wiederholte septische Schübe auf Grund einer Endocarditis mit wiederholtem Candidanachweis im Blut auftraten (39), die Titerkurve erhöht blieb, während bei den beiden anderen, bei denen Candida aus dem Blut verschwand, auch der Titerwert und zwar sehr schnell abfiel (Abb. 4, 5 und 6).

Abb. 6: Kind 42 S.G. w. 21 Mon.
Encephalomyokarditis, Sepsis



3. Diskussion

Es soll anhand des beschriebenen Materials die eingangs aufgeworfene Frage diskutiert werden, inwieweit die Sproßpilze der Candidagruppe als pathogene Keime, also als Krankheitserreger betrachtet werden können.

3.1 Candida als Krankheitserreger

Die Pathogenität eines Keimes ist an den Vorgang der Infektion gebunden, wobei für das Vorliegen einer Infektion folgendes gefordert wird: "Ein Mikroorganismus muß aktiv und passiv in die Gewebe und Körpersäfte des Makroorganismus hineingelangen, dort haften, sich vermehren und eine Reaktion hervorrufen" (35). Auf dieser Grundlage wurden die Kriterien aufgestellt, nach denen die Pathogenität von Candida beurteilt werden soll:

a) Nachweis am unphysiologischen Standort, also an Stellen, die normalerweise candidafrei sind.

b) Systemerkrankung als klinischer Ausdruck der Infektion, und zwar wurde als indikativ eine mit dem Candidabefall korrelierende klinische Symptomatik sowie der Nachweis des Erregers im entzündlich veränderten Gewebe innerer Organe angesehen, da beides als Beweis für das Eindringen des Mikroorganismus sowie die Reaktion des Makroorganismus gelten kann.

c) Homologer Antikörperanstieg während einer klinisch relevanten Erkrankung als Ausdruck der Auseinandersetzung des Makroorganismus mit dem Mikroorganismus.

3.1.1 Nachweis am unphysiologischen Standort

Die häufigsten pathologischen Veränderungen im Kindesalter im Zusammenhang mit Candida sind Haut- und Schleimhautveränderungen: Am bekanntesten sind die Soorrasen auf der entzündeten Mund- und Vaginalschleimhaut. Außerdem werden die Pilze oft

auf Hautläsionen gefunden z.B. auf macerierten, ekzematiform bzw. seborrhoisch veränderten Hautbezirken, besonders intertriginös und perianal, ferner bei Pyodermien sowie Onychien und Perionychien. Ferner sind bei Kindern vor allem Dyspepsien, ulceröse Enteritiden und bronchopulmonale Affektionen beschrieben (50, 16, 36).

Bekanntlich gehört aber der Pilz zur normalen saprophytären Besiedlungsflora und wird häufig auf den Schleimhäuten des Digestions-, Genital- und Respirationstraktes des gesunden Menschen gefunden (9, 44, 39, 3, 5, 50). Über das Vorkommen auf der Haut sind die Meinungen geteilt; während vielfach die Ansicht vertreten wird, es handle sich um einen normalen Hautbewohner (7, 4), betonen mehrere Autoren, daß der Nachweis auf Hautläsionen immer pathognomonisch sei (22, 49). Bei Kindern und besonders Säuglingen ist jedoch die Anwesenheit auf der gesunden Haut wahrscheinlich, da eine Kontamination a) durch die Candida tragende Vaginalschleimhaut der Mutter bei der Geburt (38, 29), b) durch das von den Säuglingen infizierte Krankenhauspersonal (29, 28), c) von den Schleimhäuten des Kindes selbst (50, 28) häufig anzunehmen ist. So zeigte das durchgesehene Material 331 mal Candida an verschiedenen Körperstellen. Da es meist kranke, hospitalisierte und vielfach antibiotisch vorbehandelte Kinder waren, ist nach der allgemeinen Erfahrung (z.B. CLAYTON und NOBLE (4), VINCE et al. (46)) die Häufigkeit größer, als sie bei gesunden Kindern wäre.

Obwohl die oben erwähnten pathologischen Manifestationen wahrscheinlich durch die Pilze hervorgerufen oder zumindest aufrechterhalten werden, was allgemein angenommen wird (16, 36, 50), ist es wegen des saprophytären Vorkommens sehr schwierig, im Einzelfall mit Sicherheit etwas über die Urheberchaft von Candida an diesen Manifestationen auszusagen, wenn die Pilze auf

Haut- und Schleimhautabstrichen in Sputum oder Stuhl isoliert werden. Wie gering der diagnostische Wert des Nachweises in Sputum, Rachenabstrichen, ja selbst Trachealabstrichen ist, geht u.a. aus den Arbeiten von Gerael (13) und Biguet (14) hervor. Ähnliches gilt für den Nachweis im Stuhl, denn einerseits verläuft eine Zunahme der Candida-Besiedlung des Darms oft symptomlos (39, 17), andererseits begünstigen Darmerkrankungen die Vermehrung der Pilze (50). Die Insignifikanz des Vorkommens auf Hautläsionen wird dadurch bekräftigt, daß fast immer eine Vorschädigung der Haut irgendwelcher Art für eine Hautcandidiasis vorausgesetzt wird (z.B. Maceration, Allergien oder andere Hauterkrankungen) (40, 50).

Angesichts dieser Schwierigkeiten konnte die gestellte Frage nur an Fällen geprüft werden, bei denen die Pilze an unphysiologischen Stellen gefunden werden, nämlich im Blut, Liquor und in signifikanter Zahl im Urin. Eine ähnliche Abgrenzung zwischen pathognomonischen und nicht pathognomonischen Candidavorkommen trafen auch KOZINN und TASCHDJIAN (22).

Abgrenzung der Candidurie. Eine Ausscheidung von Candida durch die Nieren kommt bei Candidaträgern häufig vor, da nicht selten die Pilze von den Schleimhäuten in die Blutbahn einbrechen und durch die Nieren ausgeschieden werden; (unter antibiotischer Behandlung 80-90 % der Fälle (34)). BERGMANN und LIPSKY (2) fanden bei Harnuntersuchungen von 239 Personen eine Candida-Ausscheidung bei Gesunden in 2.1%, bei Hospitalisierten, kurz antibiotisch Behandelten in 22.2%, bei chronisch Kranken mit langer antibiotischer Behandlung sogar in 31.4%. Entsprechend konnte im hier untersuchten Krankengut eine Candidurie in 25.2% der Fälle aufgezeigt werden. Deshalb konnte die Candidurie nur dann als indikativ für eine bestehende Harnwegsinfektion in Erwägung gezogen werden, wenn die Keime in signifikanter Zahl auf-

traten. Zunächst sollte eine Keimzahl von $>10^5$ /ml als indikativ betrachtet werden (Gruppe III der Abgrenzung in Tabelle 4). Da aber in fünf Fällen auch bei geringeren Konzentrationen eine eindeutige klinische Symptomatik aufgezeigt werden konnte, wurde diese Grenze als für Candida ungeeignet angesehen und auch eine Candidurie im Sinne von Gruppe II (Tabelle 4) als signifikant bewertet.

3.1.2 Systemerkrankung

Bei 20 Kindern erwiesen sich die Candida-Pilze, da sie nachweislich eine Systemerkrankung verursachten, nämlich 11 Pyelonephritiden und 9 Septicämien, zumindest was diese Kinder betrifft, als pathogen.

3.1.2.1. Klinische Symptome

3.1.2.1.1. Pyelonephritis

Auch wenn die Erreger im Urin in signifikanter Zahl auftreten, ist damit das Vorliegen einer Harnwegsinfektion nicht bewiesen, sondern es muß gleichzeitig eine entsprechende entzündliche Symptomatik vorhanden sein. So konnte bei vier Kindern und einem Rezidiv eine alleinige Candidurie ohne Zeichen einer Pyelonephritis aufgezeigt werden.

Die Beurteilung der klinischen Symptomatik in Bezug auf die Candida-Ätiologie war bisweilen sehr schwierig, und manchmal war eine Entscheidung nicht möglich, da die Symptome von denen des Grundleidens oder den Komplikationen des Grundleidens überlagert oder durch die Therapie des Grundleidens oder eine gleichzeitige Infektion mit einem bakteriellen Erreger beeinflusst wurden. Zudem lagen oft nicht genügend Untersuchungsbefunde vor, oder sie waren zu einem ungünstigen Zeitpunkt ermittelt worden. Da es sich außerdem bei fast allen Kindern um seit langer Zeit be-

stehende chronisch rezidivierende Pyelonephritiden handelte und sich die Candida-Infektion im Rahmen eines Erregerwechsels nach und zu einem bakteriellen Erreger abspielte, war mit dem Auftreten und Verschwinden der Candidurie nicht immer ein entsprechendes Auftreten und Verschwinden der klinischen Symptomatik verbunden. D.h. die entzündlichen Symptome waren vor, während und nach der Infektion dieselben, so daß eine Zurückführung dieser auf den Erreger nur mit gewisser Zurückhaltung getroffen werden kann. Die Diagnostik einer Candida-Pyelonephritis auf Grund der entzündlichen Symptome ist also besonders bei chronischen Harnwegserkrankungen sehr unsicher und schwierig. Deshalb wäre besonders hierfür eine brauchbare serologische Methode eine große Hilfe.

In allen Fällen, in denen eine Candida-Pyelonephritis einigermaßen gesichert werden konnte, war nur eine begrenzte Anzahl der untersuchten Symptome sicher positiv, meistens zwei oder drei. Fast immer war ein entzündlicher Urinbefund vorhanden, (hauptsächlich Leukocyturie), der die lokale Organinfektion anzeigte, und sehr oft bei jedem Kind mindestens einmal - war dieser von allgemeinen Symptomen wie Fieber und entzündlichen Blutbildveränderungen begleitet als Zeichen der Reaktion des Gesamtorganismus auf die Infektion. Auffallend häufig bestand eine Albuminurie.

LITTLEWOOD (26) traf in Anlehnung an WINNER und HURLEY (50) in seiner Übersicht über 54 bis 1968 beschriebene Candida-Harnwegsinfektionen eine Einteilung in a) Systemcandidose mit Nierenbeteiligung, b) Systeminfektion mit ausschließlicher Harnwegs-beteiligung, c) aufsteigende Harnwegsinfektionen. Für die letzteren waren anatomische Anomalien der Harnwege notwendige Voraussetzung. In den hier untersuchten Fällen war mit Ausnahme

von zweien eine solche Voraussetzung erfüllt und deshalb eine aufsteigende Infektion anzunehmen. Wo Candida unmittelbar im Anschluß an eine Operation aufgetreten war, könnte auch diese für die Entstehung maßgebend gewesen sein. Vier Kinder wären der Gruppe b) zuzuordnen, da die Harnwegsinfektion wohl als hämatogen entstanden zu verstehen ist. Die Fälle, bei denen die Harnwegsinfektion Teil einer Sepsis war, werden erst im Rahmen dieser berücksichtigt.

3.1.2.1.2 Sepsis

Der Nachweis von Candida in der Blutkultur bedeutet noch nicht, daß eine Sepsis vorliegen muß. Vielmehr gibt es häufig Candidämien, ohne daß eine Ausbreitung in die Gewebe stattfindet (11). Man könnte auf Grund der eigenen Beobachtungen in Anlehnung an ELLIS (11) und VIC-DUPONT (45) die Candidämien in vier Gruppen einteilen: a) transitorische Candidämie ohne klinische Symptomatik (Ellis 4 sichere, 2 fragliche, eigene Beobachtungen 2 Fälle) b) präfinale Candidämie, bei der eine Generalisation nicht sicher nachgewiesen bzw. postmortal ausgeschlossen werden konnte (Ellis 2, Vic-Dupont 6, eigene Beobachtungen 6 [keine Sektion] Fälle). c) Candida-Septicämie, die sich nur durch einen oder mehrere septische Schübe manifestiert, ohne daß eine Ansiedlung in den Organen sichergestellt werden kann. Bei guter Abwehrlage des Organismus können die Keime nach kurzer Zeit aus dem Blut eliminiert werden. (Vic-Dupont 18 Patienten, eigene Beobachtungen 2 sichere Fälle; ein weiteres Kind zeigte klinisch auch keine Organmanifestation, es handelte sich aber um ein Frühgeborenes, das an der Sepsis starb und deshalb zu Gruppe d) gerechnet werden muß). d) Sepsisfälle mit nachgewiesener Generalisation und Organmanifestation (Vic-Dupont 6, Ellis 4, eigene Beobachtungen 6 Fälle). Gruppen c) und d) entsprechen den angegebenen Forderungen für

die Pathogenität des Erregers, da durch allgemeine Entzündungssymptome die Auseinandersetzung des Makro- und Mikroorganismus sowie durch Organmanifestationen die Invasion des Erregers erkennbar sind.

Das klinische Bild dieser Fälle, die in Tabelle 14 dargestellt sind, wurde mit 155 disseminierten Candidosen (111 Erwachsenen, 44 Kindern)(11, 45, 50, 8, 37, 27) der Literatur verglichen.

Allgemeine Entzündungssymptome. In allen Fällen mit Ausnahme der Frühgeborenen waren Fieber, meist über $39,5^{\circ}$, in Übereinstimmung mit der Literatur (45, 50, 37, 27) als erstrangiges Symptom zu bewerten. In zweiter Linie sind bei allen Kindern die entzündlichen Blutbildveränderungen in Betracht zu ziehen, und zwar eine hohe Leukocytose um 20 000/ml sowie Stabkernige bis zu 40 %. Ähnliche Beobachtungen machten auch SATGÉ, LOURIA und VIC-DUPONT (37, 27, 45). Von den übrigen allgemeinen Sepsissymptomen wie Anämie, Thrombopenie, Hepatosplenomegalie, sei das dreimalige Auftreten eines Exanthems hervorgehoben. Auch SATGÉ hat solche und ähnliche Hauterscheinungen an der Hälfte seiner Fälle beobachtet (37).

Organmanifestationen. Bei drei Kindern stand eine Endocarditis im Vordergrund, die wie eine bakterielle Endocarditis verlief. Candida-Endocarditiden kommen häufig vor; so konnten KAY et al. (19) 52 bis 1968 in England beschriebene Endocarditiden zusammenfassen. Abgesehen von den Endocarditiden stellten LOURIA (27) und HURLEY (50) bei generalisierten Candidosen eine Organbeteiligung in folgender Reihenfolge fallender Häufigkeit fest: Niere, Herz, Gehirn, Leber, Lunge, Verdauungstrakt und andere. Die Zahl der eigenen Fälle ist zu gering, um sinnvolle Angaben über die statistische Verteilung zu machen. Jedenfalls waren die Organe Niere, Lungen, Herz, Meningen klinisch manifest betrof-

fen. Auffallend häufig bestand eine Pneumonie; einmal war diese allerdings auf eine Infektion durch den Trachealkatheter bei einem Atemnotsyndrom entstanden.

Bei fünf Kindern führte die Candida-Sepsis zum Tod, während nur drei geheilt wurden. Zwei der drei wiesen allerdings keine Organmanifestation auf (Kinder der Gruppe b nach ELLIS-VIC-DUPONT). Wenn es also zum Auftreten einer generalisierten Candidiasis gekommen ist, ist dies als Signum mali ominis zu bewerten, da die Prognose einer Candida-Sepsis nach den hier vorliegenden und allen anderen Erfahrungen als äußerst ernst anzusehen ist. Bei Endocarditiden ist sie ohne Therapie infaust. KAY et al. (19) konnte von den 52 beschriebenen Endocarditiden nur in 6 Fällen eine Heilung berichten. Wenn man aber diese Mortalitätsziffer für die Bewertung der Pathogenität von Candida im allgemeinen geltend machen will, muß in Betracht gezogen werden, daß die Morbidität einer Candida-Sepsis bezogen auf die Gesamt-Bevölkerung äußerst gering ist und daß alle daran erkrankenden Personen, wie später noch ausgeführt werden soll, durch ein sehr schweres Grundleiden in ihrer Abwehrfähigkeit so sehr reduziert sind, daß die Letalität der Candida-Sepsis auch als eine Funktion des bestehenden Grundleidens verstanden werden muß. Dennoch muß festgehalten werden, daß diese fünf Kinder tatsächlich an der Candida-Sepsis zu Tode gekommen sind, daß also eine generalisierte Candidiasis nicht ernst genug genommen werden kann.

3.1.2.2 Pathologisch-anatomischer Befund

Der Sektionsbefund konnte in drei Fällen die generalisierte Infektion mit Dissemination in die Organe durch den Nachweis der Pilze im Gewebe sicherstellen. Um das Vorliegen eines präfinalen oder postmortalen Wachstums durch eine harmlose transitorische Candidämie dorthin verschleppter Erreger auszuschließen (27), muß

dabei der Erreger unbedingt auf entsprechend entzündlichen Veränderungen gefunden werden. In allen beobachteten Fällen bestanden diese aus einer mehr oder weniger granulocytären Infiltration mit vereinzelt Riesenzellbildungen, wobei Pilzfäden und Blastosporen in verschiedener Menge in nekrotischen Gewebstrümmern lagen. Zudem waren auch andere Organe, in denen der Pilz nicht wuchs, mit multiplen mehr oder weniger großen Abszessen durchsetzt. Da der Pilz bisweilen schwer aufzufinden ist, wenn nicht sorgfältig nach ihm gesucht wird (50), dürften diese Abszesse auch als Zeichen einer Dissemination aufgefaßt werden.

3.1.3 Nachweis spezifischer Antikörper

Die Auseinandersetzung des Makroorganismus mit dem Mikroorganismus manifestiert sich in der Auslösung spezifischer humoraler und zellulärer Immunmechanismen, durch die die Mikroorganismen unschädlich gemacht werden sollen.

Diese werden vielfach zur Diagnose-Sicherung einer vermuteten Infektionskrankheit herangezogen. Dies ist bei Candida-Infektionen besonders wichtig, da eine sichere Diagnosestellung auf Grund der klinischen Symptomatik, wie eingehend erläutert wurde, sehr problematisch ist und man letztlich allein auf den kulturellen Erreger-Nachweis am unphysiologischen Standort angewiesen ist, der tagelang dauert. Eine schnellere Diagnosestellung könnte aber die therapeutischen Aussichten wesentlich verbessern.

Die Prüfung der allergisierenden Wirkung von Candida auf Grund von Hauttests hat sich für die Feststellung einer Candida-Erkrankung als nicht geeignet erwiesen, da kein Unterschied zwischen Gesunden und Kranken gefunden werden konnte (50, 6). LEWIS et al. (zit. nach 50) konnte 1937 zeigen, daß Hauttests bei 43 % von Patienten mit Candidose negativ, hingegen bei 46 % von Gesunden positiv waren. Ähnliche Beobachtungen machten auch andere Autoren (MAIBACH und KLINGMANN 50 zit. und andere).

Deshalb haben sich viele Autoren um den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum bemüht. Die dabei zumeist verwendeten Methoden waren die Komplement-Bindungsreaktion und die Agglutination. Mit beiden Methoden konnten aber meist keine überzeugenden Ergebnisse erzielt werden, da die Komplement-Bindungsreaktion als unspezifisch und zu unempfindlich befunden wurde (31, 41, 12), die Agglutinationsmethode keine wesentlichen Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken ergab (50, 41).

Auf der Suche nach einer empfindlicheren Methode haben einige Autoren (NORDEN, MARTIN, SEELIGER, POSPISIL sowie VOGEL und COLLINS (zit. nach MÜLLER 31)) den in der Virologie und Bakteriologie weit verbreiteten Hämagglutinationstest auch in der Pilzserologie verwendet. MÜLLER konnte aufzeigen, daß bei geeigneter Antigen-Herstellung, nämlich Isolierung der Antigen-wirksamen Polysaccharide durch Phenol-Wasser-Extraktion und Alkoholfällung die Hämagglutinationsreaktion sich nicht nur als empfindlicher sondern auch als spezifischer erwies.

Diese von MÜLLER entwickelte Methode lag auch den hier beschriebenen Untersuchungen zugrunde. Sie ergaben eindeutig einen erhöhten Antikörpertiter bei Vorliegen einer klinisch nachgewiesenen Candida-Infektion. Ein Vergleich der Titerverlaufs-Kurve mit dem Krankheitsverlauf zeigte bei wiederholtem Erregernachweis einen ständig hohen Titer, während mit Verschwinden der Erreger die Kurve steil abfiel (Abb. 4 - 6). Untersuchungen von KÖNIGER (21) machen es sehr wahrscheinlich, daß es sich bei diesen kurzlebigen Antikörpern um IgM-Immunglobuline handelt. Gezielte Versuche, die das beweisen sollen, sind im Gange.

Die Korrelation des Antikörper-Titers mit einer klinisch relevanten Erkrankung macht diese Methode zur Diagnose einer akuten Infektion geeignet. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Candida während einer Infektion ist zugleich eine Bestätigung

der durch den Mikroorganismus ausgelösten Reaktion des Makroorganismus.

3.2 Voraussetzungen für die Pathogenität von Candida

3.2.1 Grundleiden

In allen untersuchten Fällen, bei denen Candida eine Systemerkrankung verursachte, sich also als pathogener Erreger erwies, bestand ein schweres Grundleiden, das durch die Candida-Infektion kompliziert wurde. Mit einigen wenigen Ausnahmen (LOURIA 27) lagen auch allen in der Literatur beschriebenen Systeminfektionen andere schwere Leiden zugrunde, auf die sich die Candida-Infektion aufpropfte (45, 50, 8, 11, 27, 37, 26). Umgekehrt konnte mit den oben erwähnten Ausnahmen kein Fall gefunden werden, bei dem eine Systemcandidiasis bei einem völlig gesunden und nicht behandelten Menschen aufgetreten wäre. Dies bestätigt die Aussage einiger Kliniker des vorigen Jahrhunderts, wie TROUSSEAU 1869 und PARROT 1877, daß nämlich die Candidose eine Erkrankung der Erkrankten sei (15), sowie die These von WALTER WILSON 1962 (48): "...Damit dieser Organismus zu einer Krankheit beitragen oder diese verursachen kann, müssen irgendwelche abnormen Zustände sei es lokaler oder ein ganzes System umfassender Art vorher bestehen Ich glaube, daß Candida albicans ein besserer Kliniker ist und abnorme Zustände von Personen viel früher in ihrem Verlauf entdecken kann, als wir mit unseren chemischen Untersuchungsmethoden".

Es konnten aus der Literatur hauptsächlich folgende Grundleiden zusammengestellt werden: Traumen, große Operationen, Mißbildungen, Darmverletzungen, schwere Infektionen, Cirrhosen, maligne Hämatosen, vor allem Leukämien, Carcinome, Diabetes und andere Hormonstörungen. Frühgeborene und Neugeborene sind bevorzugt betroffen (45, 50, 8, 11, 27, 37, 26).

Die Grundleiden der eigenen Beobachtungen gehen aus den Tabellen 6 und 13 hervor. Diese Erkrankungen begünstigen einmal direkt den Eintritt, die Ausbreitung und Ansiedlung der Erreger; zum Beispiel Eintritt durch Operationswunden oder Brandwunden, Ansiedlung und Wachstum an geschädigten Herzklappen oder in der schlecht entfalteten, maschinell belüfteten Lunge, aufsteigende Infektion durch Harnstau bei Harnwegsobstruktionen. Zum anderen schwächen sie als schwere Systemerkrankungen die Abwehrkräfte des Gesamtorganismus, so daß sowohl die natürlichen Schranken an der Haut- und Schleimhautoberfläche durchbrochen werden und die Erreger ins Körperinnere gelangen (40) als auch eine entstehende Systeminfektion nicht bekämpft werden kann.

Es handelt sich dabei aber nicht etwa um eine spezifische Disposition für *Candida* als vielmehr um eine allgemein erhöhte Infektanfälligkeit gegen alle Erreger. Wenn es dennoch den Anschein hat, als wären die schwer geschädigten Kinder besonders anfällig für *Candida*-Infektionen, so liegt das daran, daß alle anderen, insbesondere bakteriellen Erreger durch massive Antibiotica-Gabe weitgehend ausgeschaltet werden. So war mit Ausnahme von zwei Fällen, die mehrdeutig waren, in allen Fällen, bei denen *Candida* eine Primärinfektion verursachte (6 mal Pyelonephritis, 5 mal Septicämie), eine massive Antibiotica-Therapie vorausgegangen. Außerdem entwickelten sich *Candida*-Infektionen oft, besonders bei Pyelonephritiden, als Superinfektion oder als Erregerwechsel antibiotisch behandelter bakterieller Infektionen. Diese bakteriellen Infektionen können auch als disponierender Faktor mitgewirkt haben. Die Erreger, die hierbei vorkamen, waren zum großen Teil auch Erreger, deren Pathogenität nur bedingt ist und für die das Grundleiden eine Disposition schuf.

3.2.2 Disposition durch vorhergehende Therapie

Wie aus Tabelle 7 und 15 ersichtlich, war in allen Fällen, mit Ausnahme von einem und zwei fraglichen, der Candida-Infektion unmittelbar eine Antibiotica-Therapie vorausgegangen. Die dabei benutzten Präparate sind zwar gesondert angeführt (s. Text S. 25, 45), es ist aber fraglich, ob das bedeutsam ist, da dies die Präparate sind, die z.Zt. routinemäßig angewandt werden.

Es ist die übereinstimmende Feststellung aller einschlägigen Autoren, daß die Candida-Infektionen mit dem Beginn der Antibiotica-Ära schlagartig an Zahl und Schwere zugenommen haben. 1945 konnten DOWING und CONANT in einem umfassenden Sammelbericht der Candida-Infektionen der letzten 25 Jahre nur 14 Systeminfektionen anführen, davon nur 2 Endocarditiden und 3 tödlich verlaufende (40). Dieser starke Zuwachs ist zum Teil auf die erhöhte Überlebenschance chronisch Kranker zurückzuführen, da durch die Erfolge der antibiotischen Therapie bakterielle Superinfektionen weitgehend beherrschbar sind. Außerdem sind aber auch direkte und indirekte Mechanismen bekannt, durch die die Antibiotica aktiv zu einer Vermehrung der Pilze und zu einer erhöhten Pathogenität führen (40, 39).

SEELIG (39) faßte 1966 die bis dahin bekannten Mechanismen zusammen. Im wesentlichen lassen sie sich auf zweierlei Faktoren zurückführen. a) Einwirkung auf die natürliche Besiedlungsflora, und zwar kommt es auf Grund der Verminderung konkurrierender anderer Erreger zu einem Überwuchern der Sproßpilze, was zu einer Erhöhung der Invasivität führe. b) Einwirkung auf die Wirtsresistenz infolge Hemmung der Antikörpersynthese und der Phagocytose; dies spiele aber nur bei Patienten mit schon gestörter Immunabwehr eine Rolle.

Zu a): Eine übermäßige Zahl von Erregern bewirkt selbst beim ungeschädigten Organismus ein Eindringen der Erreger in tiefere

Gewebsschichten und in die Blutbahn. So untersuchten KRAUSE et al. (23) die Persorption durch den Darm durch orale Verabreichung von 80 g = 1 Billion *Candida albicans*-Zellen im Selbstversuch und erzeugten in wenigen Stunden eine experimentelle Candidämie und Candidurie. Klinisch zeigten sich ein Subicterus, Fieber, Schüttelfrost und Krankheitsgefühl.

Große Mengen von *Candida albicans* im Darmlumen, wie sie hier experimentell zugeführt wurden, können auch durch die Breitband-Antibiotica induziert werden und über den gleichen Persorptionsmechanismus zu einer Fungiämie führen, die besonders bei bereits geschwächtem Organismus in eine Septicämie übergehen kann.

Es ist bekannt, daß auch eine Corticoid-Therapie eine Disposition für *Candida*-Infektion schafft. Da aber nur zwei Kinder mit Corticoiden behandelt worden sind, kann keine sinnvolle Aussage hierüber gemacht werden.

3.3 Therapie

Tabelle 16 und 9 geben einen Überblick über die angewandte Therapie und deren Erfolg.

Die klinische Beurteilung eines Therapie-Erfolges ist bei Infektionen immer problematisch. Selbst bei Erregern mit sehr hohem Manifestationsindex und epidemischem Auftreten ist bei entsprechend geringer Virulenz mit einer hohen oder variablen Spontanheilungsrate zu rechnen, so daß Fehlbeurteilungen über den Erfolg einer antiinfektiösen Behandlung nicht vermeidbar sind. Noch komplexer wird die Bewertung, wenn man es mit einem Erreger zu tun hat, dessen pathogenetische Bedeutung überhaupt in Frage steht, wie das bei *Candida* der Fall ist, und der zudem nur bei Vorliegen einer Grunderkrankung eine Infektion verursachen kann. Der Verlauf der Infektion hängt nämlich dann zu einem

großen Teil vom Verlauf der Grundkrankheit sowie vom Erfolg der auf das Grundleiden gerichteten Therapie ab. Eine weitere Schwierigkeit ist, daß nur eine sehr geringe Zahl von Erkrankten, an denen eine Therapie geprüft werden kann, zur Verfügung steht und diese noch dazu große individuelle Unterschiede zeigen, besonders durch die unterschiedliche Art der zugrunde liegenden Erkrankung.

Die beste Therapie einer Candida-Infektion wäre natürlich die erfolgreiche Behandlung des Grundleidens. Da dies aber oft nicht möglich ist, weil es sich um Mißbildungen, Carcinosen usw. handelt, ist eine spezifisch gegen Candida gerichtete Therapie sehr zu begrüßen. Außerdem kann die Therapie des Grundleidens aber auch eine Candida-Infektion begünstigen durch Schaffung besserer Vermehrungsbedingungen bei massiver Breitband-Antibiotica-Behandlung oder durch ein vermehrtes Einschleusen von Erregern in die Blutbahn bei intravenöser Medikation durch Dauerkatheter, durch Operationen usw.

Die meisten bisher angewandten Chemotherapeutica, von denen Nystatin am bekanntesten ist, haben hauptsächlich nur lokale Wirkung und können deshalb lediglich prophylaktisch zur Hemmung der Vermehrung und des Eindringens der Erreger an der Haut und den Schleimhäuten angewandt werden. Bei zwei Kindern kam es allerdings trotz Nystatin-Prophylaxe zu einer generalisierten Candida-Infektion.

Für Systeminfektionen sind bisher die besten Erfahrungen mit Amphotericin B gemacht worden, durch das in mehreren Fällen eine Heilung schwerer Infektionen erzielt wurde (2, 6, 9, 37, 19, 8, 27, 15). Bei den eigenen Fällen wurde bei zwei Pyelonephritiden Amphotericin B gegeben. Bei dem einen Kind, bei dem es nach wiederholten nicht beeinflussbaren Candida-Infektionen der Harnwege gegeben wurde, konnte damit die endgültige Heilung erreicht

werden. Bei dem anderen Kind wurde bei Beginn der Infektion Amphotericin B gegeben; es trat eine Keimverminderung sowie eine fragliche Symptomverbesserung ein, das Präparat mußte aber wegen seiner nephrotoxischen Wirkung abgesetzt werden. Auch bei anderen Kindern war eine Amphotericin B-Behandlung wegen toxischer Nebenwirkungen nicht vertretbar. Besonders ist die Nephrotoxizität beschrieben (1), und da Candida eine besondere Affinität zu den Nieren zeigt, ist seine Anwendung leider oft nicht möglich.

Seit 1967 wird als neues Präparat das Bay b 5097 geprüft, das eine breite fungistatische Wirkung hat und wesentlich geringere Nebenwirkungen haben soll (30, 25). Bei den eigenen Kindern wurden im wesentlichen gelegentliche Transaminase-Erhöhen beobachtet.

Bei der Beurteilung seines Therapie-Effekts treten aber sehr viele Schwierigkeiten auf, weil sehr viele andere Faktoren die entzündliche Symptomatik beeinflussen, an der der Therapieeffekt beurteilt werden sollte. Neben den bereits erwähnten direkten Einflüssen von seiten des Grundleidens spielen der Verdrängungseffekt durch bakterielle Erreger, andere Therapiemaßnahmen sowie alle die Schwierigkeiten eine Rolle, die überhaupt bei der Zurückführung der Symptome auf die Sproßpilze schon aufgetreten waren. Selbst die Beurteilung der Keimreduktion ist schwierig, da spontane Keimreduktionen vorkommen, wie das z.B. bei Besserung des Grundleidens sowie bei Septicämien ohne Organbeteiligung zu erwarten ist. Dennoch kann die fungistatische Wirkung zumindest bei den Pyelonephritiden bei Betrachtung der Tabellen 9 und 16 bejaht werden. Daß es sich nur um eine fungistatische Wirkung handelt, zeigt sich durch das häufige Auftreten von Rezidiven nach Absetzen der Therapie. (Der fungistatische Effekt an den Harnwegen ist erstaunlich, da Bay b 5097 nach der Aufnahme

relativ rasch metabolisiert wird und zum großen Teil, bei Erwachsenen sogar fast vollständig, nur in biologisch inaktiver Form im Harn erscheint. Es ist also eine geringe Hohlraumaktivität im Bereich der Harnwege zu erwarten). Inwieweit auch ein echter Therapie-Erfolg d.h. auch eine Beeinflussung der klinischen Symptomatik zustande gekommen ist, geht aus den Tabellen 9 und 16, 10 und 11 hervor, die auch alle Faktoren enthalten, die für die Beurteilung erforderlich sind.

Daß nur eine so geringe Zahl von Heilungen eindeutig sichtbar waren, hängt zum Teil damit zusammen, daß die Wirkung auf die Erreger nur eine fungistatische ist, daß also die endgültige Überwindung der Infektion vom Organismus selbst geleistet werden muß. Dies ist aber sehr erschwert, weil die meisten Kinder durch das Grundleiden in ihrer Immunabwehr geschädigt sind. Zum anderen ist aber auch zu bedenken, daß in vielen Fällen eine Beurteilung gar nicht möglich war, da die klinischen Symptome von vornherein als nicht sicher durch Candida bedingt von den Betrachtungen ausgeschlossen waren und somit die Frage nach dem Therapieeffekt überhaupt nicht beantwortet werden konnte. Da eine wirksame Chemotherapie so problematisch ist, ist es wichtig, auch die anderen therapeutischen Möglichkeiten, die wir zur Verfügung haben, auszuschöpfen. Im Vordergrund steht eine optimale Beeinflussung des Grundleidens sowie eine allgemeine gute Pflege der schwer kranken Kinder, um damit die eigenen Abwehrkräfte zu stärken. Ferner ist eine Sanierung der Infektionsquelle von sehr großer Bedeutung, also die lokale Behandlung von Haut- und Schleimhaut-Soor sowie vor allem die Entfernung Candida-infizierter Dauerkatheter. In einem der Sepsisfälle war die Keimreduktion möglicherweise allein auf die Katheterentfernung zurückzuführen. Beim Vorliegen von geschlossenen Eiterhöhlen ist eine Eröffnung erfolgversprechend, wie das an einem Kind gezeigt

werden konnte. Bei Endocarditiden ist nach KAY (19) eine Heilung eigentlich nur durch eine operative Entfernung der von Pilzen durchwachsenen Klappe zu erwarten. So konnte bei dem einen Endocarditisfall auch eine 150-tägige Behandlung mit Bay b 5097 nichts ausrichten.

Bei der Frage nach der Pathogenität der Erreger spielt der Therapieeffekt insofern eine Rolle, als eine Hervorrufung einer Erkrankung durch den Erreger dann sichergestellt ist, wenn mit dem Therapie-bedingten Verschwinden der Keime auch die klinische Symptomatik zurückgeht. Da sowohl in der Literatur als auch bei den eigenen Fällen dies mit Amphotericin B bzw. eventuell mit Bay b 5097 mehr oder weniger oft der Fall war, spricht das Ergebnis der Therapie für die Pathogenität der Candida bei den erkrankten Kindern.

4. Schlußbemerkung

In der kurzen Zeit der letzten 2 1/4 Jahre hat die Häufigkeit der Erkrankung von Kindern an einer Candida-Infektion bedrohlich zugenommen. Aus unseren Beobachtungen geht nun hervor, daß bei all diesen Kindern eine bestimmte Voraussetzung für das Angehen der Infektion erfüllt war. Nur wenn eine besondere, abwehrschwächende Disposition gegeben ist, zeigt sich Candida als pathogener Erreger, der alle klinischen und serologischen Kriterien eines solchen erfüllt. Die Erkrankungen, die er hervorbringt, entsprechen dabei aber immer dem Pfeil f von Abb. 1, d. h. sie betreffen nur Kinder mit verschlechterter Abwehrlage. Von diesem Standpunkt aus muß Candida also als apathogen angesehen werden.

Dennoch stellt der Pilz unter den heutigen Umweltbedingungen einen sehr gefährlichen Erreger dar, weil die Bedingungen für seine Pathogenität heute ungleich günstiger sind als früher. Diese

dispositionelle Verschiebung zugunsten von Candidaerkrankungen ist vor allem bedingt durch die erheblich erhöhte Überlebenschancen chronisch Kranker, deren Leiden zumindest von einer Immundefizienz begleitet ist. Zusätzlich wirkt sich in diesem Sinne auch der große Fortschritt der Chemotherapie aus, weil dadurch auch direkt eine Disposition geschaffen wird. Unter diesem Aspekt muß man die Candida-Infektion als Krankheit der Zukunft betrachten, auf die der Arzt bei schwer kranken Kindern jederzeit gefaßt sein sollte.

5. Zusammenfassung

Wegen der starken Zunahme von schweren, zum Teil tödlichen Erkrankungen durch Candidapilze der letzten Jahre sollte die pathogenetische Bedeutung dieser im allgemeinen als harmlos angesehenen Pilze untersucht werden. Dabei wurden als pathogen Keime mit epidemischen Auftreten definiert, die bei Menschen mit normaler Abwehrfähigkeit zur Erkrankung führen, während Keime, die nur besonders geschwächte Organismen schädigen, als apathogen bezeichnet wurden. Die Pathogenität wurde hauptsächlich als Funktion der Abwehrlage des Makroorganismus aufgefaßt.

Den Untersuchungen lag das Krankengut der Kinderklinik der Universität München zugrunde. Es konnte von Dezember 1968 bis Februar 1971 331 mal *Candida* an verschiedenen Körperstellen nachgewiesen werden.

Für die Beurteilung der Pathogenität wurden folgende Gesichtspunkte als maßgebend erachtet: Erstens Nachweis des Erregers am unphysiologischen Standort, zweitens Systeminfektion, drittens Antikörperanstieg während einer klinisch relevanten Erkrankung.

Als unphysiologischer Standort kamen dabei Blut (17 mal) und Liquor (3 mal) in jedem Falle in Frage, während für das Vorkommen im Urin (insgesamt 83 mal) eine Abgrenzung nach der Signifikanz der Keimzahl je ml getroffen wurde (41 signifikante Befunde).

Anhand der Krankengeschichten wurde bei solchem pathognomonischen Vorkommen dann zur Frage des Vorliegens einer Systemerkrankung die klinische Symptomatik ausgewertet. Die Beurteilung des ursächlichen Zusammenhangs der entzündlichen Symptomatik mit einer *Candida*-Infektion war schwierig und nicht immer eindeutig, und vor allem bei den Pyelonephritiden war die Diagnosestellung einer Candidiasis allein auf Grund der entzündlichen Symptome sehr problematisch. Dennoch konnten insgesamt 19 einzelne Infektionen

der Harnwege (11 Kinder, 8 Rezidive) und 9 Septicämien klinisch mit einiger Sicherheit diagnostiziert werden. Als entzündliche Symptome standen dabei im Vordergrund: Bei den Pyelonephritiden Fieber, Leukocyturie und Albuminurie, bei der Sepsis Fieber (oft über 39.5°), Leukocytose und Linksverschiebung sowie mehrere allgemeine Sepsissymptome, von denen das dreimalige Auftreten eines Exanthems auffiel. Auf Grund von Organmanifestationen konnte sowohl klinisch als auch vor allem autoptisch (3 mal) die Dissemination der Pilze aufgezeigt werden, wobei der Nachweis in entzündlich verändertem Gewebe das invasive Wachstum der Pilze anzeigte. Da fünf Kinder an einer Candidasepsis starben, ist diese in jedem Falle als eine sehr ernste Komplikation zu betrachten.

Der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum als Zeichen der Reaktion des Makroorganismus erfolgte mit der indirekten Hämagglutination (nach Neter) nach einer besonderen Antigenaufbereitung (nach H.L. Müller). Es wurde ein eindeutig erhöhter Antikörper-Titer bei Vorliegen einer klinisch nachgewiesenen Erkrankung gefunden, der mit dem Rückgang der Keimzahl abfiel.

Candida zeigte sich nur dann als pathogener Erreger, wenn eine besondere abwehrschwächende Disposition gegeben war. Alle Kinder waren durch ein schweres Primärleiden beim Auftreten der Candidiasis bereits stark geschädigt, welches einmal direkt den Eintritt, die Ausbreitung und Ansiedlung der Erreger förderte und zum anderen als Systemerkrankung die allgemeinen Abwehrkräfte schwächte. Bei den Harnwegsinfektionen lagen sehr häufig obstruktive Anomalien vor. Eine Infektion durch kontaminierte Dauerkatheter konnte wahrscheinlich gemacht werden; außerdem traten öfter Infektionen im Gefolge von Operationen auf.

Hinsichtlich der Beziehung zu bakteriellen Infektionen zeigte sich Candida als der Erreger, der nach Ausschaltung bakterieller Erreger durch antibiotische Therapie auftaucht.

Eine disponierende Wirkung mußte vor allem auch der Antibiotica-Behandlung direkt zugeschrieben werden, die bei fast allen Kindern der Candida-Infektion vorausgegangen war; denn diese soll einmal durch Beeinflussung der Besiedlungsflora ein Überwuchern der Pilze und eine gesteigerte Invasivität herbeiführen und zum anderen die Antikörpersynthese und Phagocytose hemmen.

Als Therapie wurde bei allen Sepsisfällen und den meisten Pyelonephritiden die Wirkung eines als fungistatisch bekannten Probenpräparates der Firma Farbwerke Bayer "Bay b 5097" versucht sowie zweimal mit Amphotericin B und viermal zusätzlich mit Nystatin behandelt. Es wurde versucht, tabellarisch den Therapieeffekt darzustellen, wobei nach Möglichkeit die anderen Faktoren berücksichtigt wurden, die außer der spezifischen Therapie den Krankheitsverlauf, insbesondere die entzündliche Symptomatik beeinflussen.

Aus der Summe der Beobachtungen folgte, daß Candida als apathogener Erreger nach der hier getroffenen Definition aufgefaßt werden muß, da er nur bei verschlechterter Abwehrlage sich als pathogen erwies. Es wurde auf die Gefahr hingewiesen, die er dennoch unter den heutigen Bedingungen darstellt.

Literatur

- 1) N.H. Bell, V.T. Andriole, S.M. Sabesin et al., On the Nephrotoxicity of Amphotericin B in Man. Amer. Journ. of Med. 33 (1962) 64
- 2) Bergmann und Lipsky, Über die Pilzbesiedlung des Urogenitaltrakts, Med. Klin. 59 (1964) 732
- 3) A.M. Carpenter, Studies on Candida 1) Identification of 100 yeastlike Fungi isolated from Children, Amer. Journ. Clin. Path. 25 (1955) 98
- 4) Y.M. Clayton und W.C. Noble, Observations on the Epidemiology of Candida albicans, Journ. Clin. Path. 19 (1966) 76
- 5) R. Cohen, F.J. Roth et al., Fungal Flora of the normal human small and large Intestine, New Engl. Journ. Med. 280 (1969) 638
- 6) I.S. Comaish, B. Gibson und C.A. Green, Candidiasis - Serology and Diagnosis, Journ. of Invest. Dermatol. 1962 139
- 7) Cowande de Dillon Jr. und Talbot, Renal Moniliasis, a Case Report and Discussion, Journ. Urol. 88 (1962) 594
- 8) D. Dennis et al., Candida Septicemia, Surg.Gynec. Obstet. 119 (1964) 520
- 9) E. Drouhet, Quelques aspects mycologiques, pathogéniques et thérapeutiques des candidoses, Bul.Soc.Franc.Derm.Syph. 67 (1960) 646
- 10) R.J.Dubos und J.G. Hirsch, Bacterial and mycotic Infection of Man, London, Pitman 1958, Philadelphia Lippincott 1965
- 11) C.A. Ellis et al., The Significance of candidaemia, Ann. Intern. Med. 67 (1967) Suppl. 7, 511

- 12) E. Friedrich, Zur Spezifität des Nachweises komplementbindender Antikörper bei Sproßpilzerkrankungen, Ztschr. für Immun. Forsch. 130 (1965) 373
- 13) L. Geraled, Candida albicans, Significance in the human Sputum, The New Engl. Journ. of Med. 263 (1960)
- 14) C. Gernez-Rieux, P. Biquet et al. Étude de la flore mycologique des bronches par examen des sécrétions bronchiques prélevée sous bronchoscopie, Rev. Tbc. et de Pneumol. 28 (1964) 439
- 15) H. Grimmer, Candidamykosen, Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh. 43 (1968) 943
- 16) J. Guidlaine, Les moniliases de l'enfant, Cahiers Coll. de Med. 10 (1969) 1271
- 17) R.J. Holt und Newman, Candida in the Faeces of Children receiving oral Tetracycline and Phenoxymethyl-Penicillin, Journ.Clin.Path. 20 (1967) 80
- 18) Kass, zit. nach P. Hermanek et al., Bewertung bakteriologischer Harnbefunde, Wien Med. Wschr. 47 (1967) 1048
- 19) J.H. Kay et al., Surgical Treatment of Candida Endocarditis, JAMA 203 (1968) 621
- 20) Keller-Wiskott, Lehrbuch der Kinderheilkunde 3. Aufl. Stuttgart, Thieme 1969
- 21) G. Königer, Privatmitteilung 1971
- 22) P.J. Kozinn und C.L. Tadschjian, Candida albicans: Saprophyte or Pathogen? JAMA 198 (1966) 170
- 23) W. Krause et al., Experimentelle Fungiämie und Fungiurie durch orale Verabreichung großer Mengen von Candida albicans am gesunden Menschen. Arzneimittelforsch. 19 (1969) 85

- 24) Lederer und Todd, Thrush in Infancy, Arch. disease childh. 24
(1949) 200
- 25) H. Lehn-Oberste, I. Baggesen und M. Plempel,
Erste klinische Erfahrungen bei Systemmykosen mit einem neuen
oralen Antimycotikum
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 1365
- 26) J.M. Littlewood dt. al, Candida Infection of the Urinary Tract
Brit. Journ. Urol. B 40 (1968) 293
- 27) D.B. Louria et al., Disseminated Moniliasis in the adult,
Medicine 41/4 (1962) 307
- 28) K. Lunzenauer et al., Zur Frage der Einwirkung von Candida-
Mykosen auf den Krankheitsverlauf bei Kindern,
Zbl. allg. Path. 110 (1967) 546
- 29) H. Malicke, Welche Rolle spielen Hefepilzinfektionen bei
Schwangeren und Neugeborenen,
Med. Welt 27 - 52 (1964) 1725
- 30) W. Marget und D. Adam, Erfahrungen mit dem Breitbandanti-
mykotikum Bay b 5097.
Med. Klinik 64 (1969) 1235
- 31) H.L. Müller, Wechselwirkung zwischen pathogenen Pilzen
und Wirtsorganismus in: "Krankheiten durch Actinomyceten und
verwandte Erreger" Berlin, Springer 1967, s. 84 - 87
- 32) H.L. Müller, R. Seegert und D. Pachaly, Antigengewinnung
für den Hämagglutinationstest, Zbl. Bakt. I Orig. 193 (1964)
117 S.a. Lit 42
- 33) E. Neter, L.F. Bertram et al. Studies on Haemagglutination and
Haemolysis, Journ.exp. Med 36 (1952) 1

- 34) G. Neuhäuser, Soormykosen der Nieren nach Antibioticabehandlung im Kindesalter. Zschr. Kinderheilk. 91 (1964) 85
- 35) H. Reploh, H.J. Otte, Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie Stuttgart Gustav Fischer (1965) 3. Auflage
- 36) Rimbaud, Les candidoses cutanées, Bull. Franc. Soc. Derm. Syph 67 (1960) 638
- 37) Satgé et al., Infections généralisées à candida albicans chez l'enfant Sem. Hop. Paris 43 (1967) 2856
- 38) F. Schmid, Candida-Vorkommen bei Neugeborenen von Müttern mit candidapositiven Befunden aus der Scheide, Kinderärztl. Praxis 35 (1967) 189
- 39) M. Seelig, Mechanismes by which Antibiotics increase the Incidence and Severity of Candidiasis and alter the Immunological defenses. Bact. Rev. 39 (1966) 442
- 40) M. Seelig, The Role of Antibiotics in the Pathogenesis of Candida-Infections, Amer. Jour. Med. 40 (1966) 887
- 41) A.P.R. Seeliger, Serodiagnostik der Pilze und mykotischen Infektionen, Zbl.Bact. I Orig. 184 (1962) 203
- 42) Siegert R., H.L. Müller und D. Pachaly, Zur Antigenstruktur von Candida albicans und tropicalis, Zbl. Bakt. 192 (1963) 533
- 43) B.J. Smith et al., Incidence of Candida in Hospital In-patients and the effects of Antibiotic Therapy, Brit. Med.Journ. 5481 (1966) 208
- 44) Veseley K. et al. Mykologische und klinische Diagnostik der Hefepilze in der weiblichen und Kinder-Gynäkologie. Zbl. Gynäk. 90 (1968) 1767

- 45) V. Vic-Dupont et al., Les septicaemies à candida, Presse Med.
76 (1968) 747
- 46) S. Vince, The spread of candida in infants and children,
Med Journ. Austral. 46/2 (1959) 143
- 47) O. Westphal, O. Lüderitz u. F. Bister, Über die Extraktion
von Bakterien mit Phenol-Wasser, Zschr. Naturf. 76 (1952) 148
- 48) J. W. Wilson
Arch. dermat. 85 (1962) 254
- 49) H.J. Winner, The Transition from Commensalism to Parasitism.
Brit. Journ. Derm. 81 (1969) Suppl. 1., S. 62
- 50) H.J. Winner und R. Hurley, Candida Albicans, London, Churchill
1964; R. Hurley Postgrad. Med. Journ. 40 (1964) 644

Herrn Prof. Dr. med. W. Marget möchte ich herzlich für die Stellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit danken. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. D. Adam sowie Frau Dr. med. W. Eglinger, die mir beratend und helfend zur Seite gestanden sind, sowie allen Mitarbeitern der Abteilung für antimikrobielle Therapie der Universitätskinderklinik München, insbesondere auch Frl. Roos, die einen erheblichen Beitrag zu den experimentellen Untersuchungen geleistet hat.

Mein Dank gilt auch Frau Dozent Dr. med. H.L. Müller für die freundliche Bereitstellung der bei den Versuchen verwendeten Pilzstämme.

Lebenslauf

Am 23. Dezember 1944 wurde ich als Tochter des Chemikers Dr. Georg-Maria Schwab und seiner Frau, Dr. Elly Schwab, geb. Agallidis in Athen, Griechenland geboren. Im November 1950 zog ich mit meinen Eltern nach München, wo ich die Volksschule an der Schwanthalerstr. besuchte. 1954 trat ich in das Realgymnasium am Anger ein und bestand dort 1963 die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1963/64 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München, an der ich bis zum Abschluß mit dem Staatsexamen im Januar 1970 studierte. Seitdem habe ich in verschiedenen Kliniken in München und Stuttgart als Medizinalassistentin gearbeitet und in diesem Zeitraum die vorliegende Arbeit angefertigt.

